

Aus dem Zentrum für Innere Medizin
Klinik III (Hämatologie / Onkologie / Palliativmedizin)
der Universitätsmedizin Rostock
Direktor: Prof. Dr. med. C. Junghanß

**Ätiologie und Risikofaktoren für das Auftreten von Fieber nach
chemotherapie-induzierter Neutropenie bei Patienten mit akuter
myeloischer Leukämie oder Multiplen Myelom**

Inauguraldissertation
zur
Erlangung des akademischen Grades
Doktor der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Rostock

vorgelegt von Janine Lüth,
geboren am 18.09.1982 in Neuruppin

Rostock, 2017

- Gutachter:**
1. Prof. Dr. med. C. Junghanß
Zentrum für Innere Medizin III
Klinik für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin
Universitätsmedizin Rostock
 2. PD Dr. med. habil. M. Löbermann
Zentrum für Innere Medizin II – Abteilung für Tropenmedizin und
Infektionskrankheiten und Sektion Nephrologie
Universitätsmedizin Rostock
 3. Prof. Dr. med. Marie von Lilienfeld-Toal
Klinik für Innere Medizin II
Abteilung Hämatologie und Internistische Onkologie, Palliativmedizin
Universitätsklinikum Jena

Datum der Einreichung: 06. Dezember 2016

Datum der Verteidigung: 15. November 2017

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	5
1.1 Febrile Infektionen während und nach Regeneration der Neutropenie.....	5
1.2 Multiples Myelom	7
1.3 Akute myeloische Leukämie	10
1.4 Fragestellungen	12
2. Patientenkollektiv, Datenerfassung und statistische Methoden	13
2.1 Patienten	13
2.2 Definitionen.....	14
2.3 Datenerhebung	17
2.4 Statistische Methoden	18
3. Ergebnisse	19
3.1 Patientendaten	19
3.1.1 Charakteristika der febrilen Episoden aller Patienten	19
3.1.2 Ätiologie der febrilen Episoden	21
3.1.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe	26
3.1.4 Laborparameter	26
3.2 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe.....	27
3.2.1 Charakteristika und Risikofaktoren.....	30
3.2.2 Ätiologie der febrilen Episoden	33
3.2.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe.....	35
3.2.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren	35
3.3 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe bei den AML-Patienten	37
3.3.1 Charakteristika und Risikofaktoren.....	39
3.3.2 Ätiologie der febrilen Episoden	42
3.3.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe	43
3.3.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren	44
3.4 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe bei den MM-Patienten.....	45
3.4.1 Charakteristika und Risikofaktoren.....	47
3.4.2 Ätiologie der febrilen Episoden	50
3.4.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe	52
3.4.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren	52

3.5 Untersuchung der Ergebnisse innerhalb der Spät-Gruppe	54
3.5.1 Allgemeine Ergebnisse.....	54
3.5.2 Mykotisch vs. nicht-mykotisch bedingte Fieber in der Spät-Gruppe.....	59
3.5.2.1 Charakteristika und Risikofaktoren.....	61
3.5.2.2 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe	63
3.5.2.3 Laborparameter als prädiktive Faktoren	63
4. Diskussion	65
4.1 Charakteristika und Risikofaktoren für Regenerationsfieber	65
4.2 Ätiologie des Regenerationsfiebers.....	69
4.3 Laborparameter als prädiktive Faktoren für Regenerationsfieber.....	71
4.4 Risikofaktoren für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe.....	73
4.5 Limitationen der retrospektiven Untersuchung	74
5. Zusammenfassung	75
6. Literaturverzeichnis.....	77
7. Anhang	88
7.1 Abkürzungsverzeichnis	88
7.2 Tabellenverzeichnis.....	90
7.3 Abbildungsverzeichnis	91
7.4 Selbständigkeitserklärung	92
7.5 Thesen	93
8. Danksagung.....	95

1. Einleitung

1.1 Febrile Infektionen während und nach Regeneration der Neutropenie

Jährlich erkranken in Deutschland ungefähr 17.400 Menschen an einer akuten Leukämie oder einem Multiplen Myelom [1]. Durch eine zytostatische Chemotherapie mit einem bis zwei Induktionszyklen erreichen 70-80% aller unter 60-jährigen Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie (AML) eine komplette Remission (CR). Aufgrund der hohen Rezidivraten schließt sich eine Konsolidierungstherapie an, durch die 40-45% der Patienten geheilt werden können. Die Prognose ist für ältere Patienten über 60 Jahre aufgrund erhöhter Rezidivraten trotz gleicher Chemotherapie und therapiebedingter infektiöser Komplikationen sowie einer erhöhten Anzahl an Komorbiditäten deutlich schlechter. Ungefähr 40-65% der Patienten erreichen eine CR, von denen wiederum 85% ein Rezidiv der Erkrankung innerhalb der folgenden 2-3 Jahre erleiden werden [2, 3].

Die zytostatische Therapie des Multiplen Myeloms (MM) ist nicht kurativ. Diese kann bei Patienten unter 70 Jahren nach Stammzellsammlung mittels hochdosierter Chemotherapie mit nachfolgender autologer Stammzellrückgabe (ASZT) erfolgen. Die mediane Remissionszeit liegt bei 2 Jahren. Im Rezidiv kann eine erneute ASZT erfolgen. 44% dieser Patienten erreichen eine CR mit einer durchschnittlichen progressionsfreien Dauer von 32 Monaten und mit längeren Überlebenszeiten von 54 Monaten als Patienten ohne ASZT [4].

Patienten mit AML und MM haben ein hohes Risiko für Infektionen aufgrund ihrer Assoziation mit einer Dysfunktion des Immunsystems [5]. Dieses Risiko wird durch die notwendige zytotoxische Chemotherapie, welche sich schnell teilende Zellen schädigt, noch deutlich erhöht. Nicht nur Tumorzellen, sondern auch Zellen der Schleimhäute und des hämatopoetischen Systems sind davon bevorzugt betroffen. Die damit verbundene Zerstörung der Schleimhautbarriere ermöglicht das leichtere Eindringen von pathogenen Erregern in den Blutkreislauf. Die myelosuppressive oder -abblative Wirkung der Zytostatika hat eine Panzytopenie mit erhöhter Infektanfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Erregern sowie humanpathogenen Pilzen zur Folge. Die Dauer der Neutropenie, definiert als neutrophile Granulozyten unter 500/ μ l Blut, ist entscheidend für das Risiko infektiöser Komplikationen [6]. Dieses Risiko steigt mit zunehmender Dauer der Neutropenie und erfordert die rechtzeitige prophylaktische Gabe von Antiinfektiva [7].

Fieber, definiert als eine Körpertemperatur $> 38^{\circ}\text{C}$, ist dann oftmals der einzige Hinweis auf eine Infektion. Septikämien sowie Pneumonien sind die am häufigsten auftretenden

infektiösen Komplikationen während der Leukopenie und sind überwiegend bakterieller Natur. Bei bis zu 50% der Fieberepisoden kann trotz adäquater Diagnostik kein Infektfokus gefunden werden, auch FUO (fever of unknown origin) genannt [8, 9].

In vielen Studien wurden die Risikofaktoren und Ursachen für Fieber und Infektionen während chemotherapie-induzierter Neutropenie bei hämatologischen Erkrankungen untersucht [10-14].

Im klinischen Alltag ist der Wiederanstieg der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der hämatologischen Regeneration bei bis dahin anhaltendem Fieber mit einer zunehmenden Besserung der infektiösen Komplikationen verbunden. Selten jedoch tritt Fieber erst zum Ende der Neutropenie mit beginnender Regeneration auf. Dieses Phänomen ist bisher wenig untersucht.

Derzeit gibt es 2 Studien, welche die Ursachen und Risikofaktoren für febrile Infektionen in der Regenerationsphase von der Knochenmarksuppression untersucht haben. In der Arbeit von Talbot et al. wurden 168 Patienten an der Universität von Pennsylvania im Zeitraum zwischen 1983 - 1986 betrachtet. Insgesamt 26 (15,5%) der Patienten entwickelten persistierendes Fieber am Tag oder innerhalb 7 Tage nach Regeneration der Granulozytopenie (Granulozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ Blut). Das Fieber war bei 23 der 26 Episoden ursächlich durch eine mikrobiologisch oder klinisch definierte Infektion bedingt. Ein Drittel dieser Infektionen wurde durch Pilze verursacht. Lediglich drei febrilen Episoden konnte keine Ursache zugeordnet werden [15].

Barton et al. untersuchten ein Jahrzehnt später, Bezug nehmend auf die Studie von Talbot et al., retrospektiv 165 Patienten mit akuter Leukämie an der Universität von Pennsylvania in den Jahren 1992 - 1994. Ihr primärer Fokus lag darauf zu ermitteln, ob die Veränderungen im Management des neutropenen Fiebers in den letzten Jahren zu einer Änderung der Prävalenz und Ätiologie des Fiebers in der Regenerationsphase von der Leukopenie geführt haben. In der Zeit zwischen beiden Studien wurde bei neutropenem Fieber frühzeitig empirisch Amphotericin B und G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor) gegeben. Zunehmend erfolgten die prophylaktische Gabe von Aciclovir und Fluconazol sowie die empirische Antibiotika-Therapie. Insgesamt 29 (20%) der Patienten wiesen spätes Fieber auf. Dieses neue Management führte somit zu keiner signifikanten Änderung in der Häufigkeit des Auftretens des späten Fiebers (15,5% bei Talbot et al.). Auch die Inzidenz des Fiebers aufgrund mykotischer Infektionen wies keinen signifikanten Unterschied auf (35% -Talbot et al.- vs. 21%). Das Gleiche traf auf virale Infektionen, ZVK-Infekte und

Arzneimittelreaktionen zu. Die Fieber ungeklärter Ursache (FUO) wiesen eine höhere Inzidenz (41%) auf als bei Talbot et al. (12%) [16].

In den letzten Jahrzehnten hat sich der prophylaktische Einsatz von Antiinfektiva nach der Applikation von Zytostatika etabliert. Die Inzidenz der Infektionen sowie die Anzahl der Fiebertage konnte dadurch deutlich reduziert werden [17]. Insbesondere der Einsatz von Fluorchinolonen und Cotrimoxazol konnte das Auftreten von mikrobiologisch definierten Infektionen, *Pneumocystis jirovecii* (*carinii*) Pneumonien sowie Fieber deutlich vermindern. Antimykotische Substanzen, wie Itraconazol und Fluconazol, führten zu weniger pilzbedingten systemischen Infektionen während und insbesondere zum Ende der Neutropeniephase [18]. Dennoch kommt es trotz konsequenter antiinfektiver Prophylaxe regelmäßig zu Fieberepisoden während und zum Ende bzw. nach Regeneration der Knochenmarkdepression. Die Ätiologie und Risikofaktoren für das Auftreten von Fieber und Infektionen in der neutropenen Phase sind in den letzten Jahrzehnten in einer Vielzahl von Studien untersucht worden, der Regenerationsphase jedoch wurde wenig Aufmerksamkeit geschenkt. Dieser Zeitraum soll im Fokus dieser Arbeit stehen, um mögliche Charakteristika und Risikofaktoren sowie Ursachen des Regenerationsfiebers zu eruieren und effektivere Behandlungs- und Prophylaxekonzepte zu erstellen.

1.2 Multiples Myelom

Das Multiple Myelom (Syn. Plasmozytom, Morbus Kahler) ist eine hämatologische Erkrankung des Knochenmarks, die mit der unkontrollierten Proliferation maligner transformierter Plasmazellen einhergeht und die normale Blutbildung verdrängt. Sie wird der Gruppe der niedrigmalignen Non-Hodgkin-Lymphome zugeordnet. Zumeist liegt eine systemische Erkrankung vor, aber auch extramedulläre Manifestationen sind beschrieben. Diese solitären Formen können ossär oder extraossär lokalisiert sein. Die Plasmazellen produzieren monoklonale Antikörper (Paraproteine) oder selten ausschließlich leichte Ketten (Bence-Jones-Proteine). Hiernach lassen sich die MM-Typen unterscheiden: Typ IgG (54%), IgA (25%), IgD (1%) und Bence-Jones-Myelom (20%) [19, 20].

Das Multiple Myelom hat eine Inzidenz von 3-5/100.000 pro Jahr und ein medianes Erkrankungsalter zwischen dem 60. und 70. Lebensjahr. Männer sind häufiger betroffen als Frauen [21].

Typischerweise kommt es beim Plasmozytom zu Knochenschädigungen in Form von Osteolysen, die Knochenschmerzen (meist in Form von Rückenschmerzen im Bereich der Lendenwirbelsäule) und Spontanfrakturen verursachen. Die häufigsten Lokalisationen sind der Schädel („Schrotschussschädel“), Rippen, Wirbel, Becken, Humerus und Femur. Die vermehrte Kalziummobilisation zieht oftmals hyperkalzämische Krisen nach sich [20, 21].

Die Folgen der verdrängten Hämatopoese sind Anämie mit Leistungsminderung und Müdigkeit, Thrombozytopenie mit Blutungsneigung sowie eine erhöhte Infektanfälligkeit durch den relativen Antikörpermangel. Im Gegensatz dazu führt die erhöhte Viskosität des Blutes aufgrund der massiven Vermehrung von Immunglobulinen zu schweren Mikrozirkulationsstörungen. Die Hälfte der Patienten entwickelt eine Niereninsuffizienz, der ein Tubulusschaden durch Leichtkettenproteine und die Einlagerung von Paraproteinen in Form von Amyloid im Nierengewebe (Myelomniere) zugrunde liegen [19, 22]. Die Einteilung des Multiplen Myeloms in drei Stadien erfolgt nach Durie und Salmon [20, 23] (Tab. 1).

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon [20, 23]

<u>Stadium I:</u> (niedrige Tumorzellmasse: $< 0,6 \times 10^{12}/m^2$)	Erfüllung aller 4 Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hb-Wert $> 10,0$ g/dl (6,0 mmol/l) 2. Serum-Ca-Wert normal 3. Röntgenologisch normales Skelett oder nur eine solitäre Osteolyse 4. Geringe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG $< 5,0$ g/dl b) IgA $< 3,0$ g/dl c) Leichte Ketten im Urin: $< 4,0$ g/24h
<u>Stadium II:</u>	Weder zu Stadium I noch zu Stadium III passend
<u>Stadium III:</u> (hohe Tumorzellmasse: $> 1,2 \times 10^{12}/m^2$)	Eines oder mehrere der folgenden Zeichen: <ol style="list-style-type: none"> 1. Hb-Wert $< 8,5$ g/dl (5,3 mmol/l) 2. Serum-Ca-Wert erhöht 3. Fortgeschrittene osteolytische Knochenveränderungen 4. Hohe Konzentrationen monoklonaler Immunglobuline: <ol style="list-style-type: none"> a) IgG $> 7,0$ g/dl b) IgA $> 5,0$ g/dl c) Leichte Ketten im Urin: $> 12,0$ g/24h

Eine zusätzliche Einteilung in A und B erfolgt nach Abwesenheit (A) bzw. Vorhandensein (B) einer Niereninsuffizienz ab einem Kreatininspiegel $> 2,0$ mg/dl.

Die Therapie besteht im Wesentlichen aus der Chemotherapie, wobei MP (Melphalan/Prednisolon) nach dem Alexanian-Schema in mehreren Zyklen alle 4-6 Wochen und VAD (Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason) die wichtigsten konventionellen Schemata darstellen. Dennoch ist die Therapie kein kurativer Ansatz, denn die mediane Überlebenszeit liegt bei Therapieansprechen nur bei 1 bis 2 Jahren [24, 25]. In den letzten Jahren wurden neue Präparate wie Bortezomib (Velcade) und Lenalidomid (Revlimid) in Kombination mit Dexamethason für die Therapie des erneuten Ausbruches der Grunderkrankung eingesetzt. Auch diese Substanzen können das Multiple Myelom nicht heilen, aber die mediane Überlebenszeit hat sich verlängert [26-28]. Die Kombinationstherapie von Lenalidomid mit Dexamethason zeigte eine progressionsfreie Zeit von etwa 11 Monaten im Gegensatz zu durchschnittlich 5 Monaten bei der alleinigen Gabe von Dexamethason. Mit jedem weiteren Rezidiv verkürzt sich dennoch die progressionsfreie Zeit [29].

Etabliert hat sich in den vergangenen Jahren die Hochdosis-Chemotherapie mit Melphalan und anschließender autologer Stammzelltransplantation (ASZT) bei geeigneten Patienten bis zu einem Alter von 70 Jahren. Remissionen von bis zu 40% konnten verzeichnet werden und das mediane Überleben verlängert sich auf bis zu 5 Jahre [30]. Vor der Hochdosis-Chemotherapie erfolgt eine Stammzellseparation, wobei unter zytostatischer Therapie und G-CSF-Stimulation Stammzellen mobilisiert und aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese gesammelt werden. Der Vorteil der ASZT ist die reduzierte Rate an infektiösen Komplikationen und die beschleunigte hämatopoetische Rekonstitution [22, 31, 32].

Etabliert sind weitere Therapiemöglichkeiten wie die allogene Stammzelltransplantation sowie supportive Therapeutika (z. B. Schmerzmittel, Erythropoetin (EPO), Bisphosphonate, Gabe von Antikörpern, antibiotische und antimykotische Infektionsprophylaxe, Radiotherapie, etc.) [33, 34].

1.3 Akute myeloische Leukämie

Die akute myeloische Leukämie macht ca. 75-80% aller akuten Leukämien bei Erwachsenen aus und tritt überwiegend im mittleren und höheren Lebensalter auf [35]. Die Inzidenz beträgt jährlich etwa 2-3/100.000 Einwohner. Ab einem Alter von 65-70 Jahren steigt die Neuerkrankungsrate auf ungefähr 15/100.000 Einwohner pro Jahr an [36].

Frühe, myeloisch determinierte Vorläuferzellen sind in ihrer Ausreifung aufgrund des Verlustes oder der Einschränkung ihres Differenzierungspotenzials gestört. Diese transformierten Myeloblasten proliferieren unkontrolliert im Knochenmark sowie im peripheren Blut und verdrängen sukzessiv die normale Hämatopoese im Knochenmark [19].

Zu den prädisponierenden Faktoren für die Entwicklung einer AML gehören ionisierende Strahlen, Chemikalien wie Benzol und Viren (HTLV-1, „human T cell leukemia virus type-1“) [37, 38]. Aber auch Chemotherapeutika schädigen die Progenitorzellen und können zu sekundären Leukämien führen. Sie treten 4-5 Jahre nach der Behandlung auf [37, 39, 40].

Die klinische Symptomatik der AML resultiert aus der zunehmenden hämatopoetischen Insuffizienz aufgrund der massiven Blastenproliferation im Knochenmark. Häufig sind die ersten Symptome unspezifisch. Leistungsminderung, Müdigkeit, Blässe, Schwäche und Dyspnoe sowie Nachtschweiß sind Ausdruck der Anämie. Die Granulozytopenie äußert sich in einer erhöhten Infektanfälligkeit. Aufgrund der Thrombozytopenie kann es zu Petechien, Epistaxis sowie Zahnfleischbluten kommen [20, 41]. Durch die Ausschwemmung der malignen Blasten in den Blutkreislauf kommt es zu extramedullären Organinfiltrationen wie Lymphknotenschwellungen, Spleno- und Hepatomegalie, Gingivahyperplasie, Hautinfiltrationen und Gelenk- sowie Knochenschmerzen [20, 36, 42].

Am häufigsten ist die De-novo-AML als primäre Erkrankung der hämatopoetischen Stammzellen. Die sekundäre AML kann sich aus hämatologischen Erkrankungen, wie z. B. dem myelodysplastischen Syndrom (MDS), entwickeln oder als Folge einer zytostatischen Therapie auftreten [43].

Die Einteilung der AML-Erkrankungen in die 8 Subgruppen (M0-M7) erfolgt gemäß der FAB-Klassifikation („French-American-British-Group“), welche sich an der Zytochemie und Zytomorphologie orientiert [19, 44, 45]. Sie wurde 1976 etabliert und 1985 revidiert [44, 46]. Definitionsgemäß liegt eine AML vor, wenn der Anteil der Blasten im Knochenmark bezogen auf alle kernhaltigen Zellen mindestens 30% beträgt [47]. Eine weitere Klassifikation wurde von der WHO vorgeschlagen, welche andere diagnostische Verfahren wie die Zyto- und Molekulargenetik sowie klinische Faktoren mit einbezieht. Zytomorphologie, Zytochemie

und Immunphänotypisierung spielen auch in dieser Klassifikation eine Rolle [43]. Neu ist die Herabsetzung der Grenze zwischen MDS und AML von 30% auf 20% myeloische Blasten im Knochenmark [48].

Zur Diagnosestellung erfolgt eine Analyse des Blutes und des Knochenmarks. Das Knochenmark wird mittels Beckenkammpunktion mit Aspiration und Biopsie gewonnen. Hier erfolgt weiterführend eine zytologische, zyto- und molekulargenetische Untersuchung sowie eine Immunphänotypisierung [49-51].

Die Therapie der akuten myeloischen Leukämie hat zunächst in den meisten Fällen einen kurativen Ansatz und erfolgt risikoadaptiert im Rahmen von Studienprotokollen [20, 43].

An erster Stelle steht die aggressive Induktionstherapie mit einem bis zwei Kursen gefolgt von der Konsolidierungstherapie zur Stabilisierung der Remission und der Chemotherapie zur Erhaltung der Remission [52].

Ziel der Induktionstherapie ist die Normalisierung des Blutbildes und Knochenmarks, wobei die Blastenanzahl unter 5% der Gesamtzellzahl liegen sollte, sowie das Verschwinden extramedullärer Manifestationen [53, 54]. Damit ist eine hämatologisch komplette Remission erreicht. Als Standardmedikamente werden Kombinationen aus Cytosin-Arabinosid (Ara-C) und einem Anthrazyklin (Idarubicin oder Mitoxantron) eingesetzt [55, 56].

Aufgrund von versteckten residuellen Leukämiezellen rezidivieren fast alle Patienten trotz einer kompletten Remission und erhalten daher mehrere Konsolidierungstherapiezyklen mit hochdosiertem Ara-C und einem Anthrazyklin [19, 57].

Die begleitende supportive Therapie ist Voraussetzung für intensive Chemotherapien und umfasst Maßnahmen zur Infektionsprophylaxe und -behandlung sowie den Blutzellersatz. Erythrozytenkonzentrate vermindern die Auswirkungen einer Anämie, Thrombozytopenien werden mit Thrombozytenkonzentraten substituiert. Die therapiebedingte Neutropenie und die damit assoziierten Fieberschübe können durch hämatopoetische Wachstumsfaktoren wie G-CSF in ihrer Dauer deutlich verkürzt werden. Die frühzeitige antibiotische Therapieeinleitung sowie Isolierungs- und Hygienemaßnahmen wirken schwerwiegenden bakteriellen und mykotischen Infektionen entgegen [19, 20].

1.4 Fragestellungen

Die Neutropenie geht bei hämatoonkologischen Patienten mit einem erhöhten Infektionsrisiko einher [12]. Im Rahmen der Regeneration des Knochenmarks kommt es zu einer Besserung der Infektionssituation. Dennoch tritt immer wieder Fieber während dieser Phase auf, welches in der vorliegenden Arbeit untersucht werden soll.

1. Gibt es Charakteristika und Risikofaktoren, welche das Auftreten von Fieber und infektiösen Komplikationen trotz beginnender bzw. bereits erfolgter Regeneration des Knochenmarks von der Neutropenie begünstigen?
2. Welche Ursachen liegen den febrilen Episoden einerseits während der Neutropenie (Früh-Gruppe) und andererseits während der Regeneration von der Neutropenie (Spät-Gruppe) zugrunde?
3. Lassen sich unterschiedliche Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber innerhalb der beiden Erkrankungsentitäten akute myeloische Leukämie und Multiples Myelom eruieren? Gibt es Unterschiede in der Verteilung der Fieberätiologie innerhalb der beiden Erkrankungen?
4. Wie ist die Häufigkeit der pilzbedingten Infektionen in den späten Fieberepisoden?
5. Welche Risikofaktoren gibt es für mykotische Infektionen als Ursache für das Regenerationsfieber?

2. Patientenkollektiv, Datenerfassung und statistische Methoden

2.1 Patienten

Die retrospektive Untersuchung umfasst 277 Fieberepisoden von 130 Patienten mit hämatologischen malignen Erkrankungen, von denen 122 Fieberepisoden den Multiplen Myelom (MM)-Patienten und 155 Episoden den Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (AML) zuzuordnen sind. In den 277 Krankenhausaufenthalten erhielten alle Patienten eine auf ihre Erkrankung abgestimmte Chemotherapie.

Es wurden alle Patienten betrachtet, die in den Jahren November 2000 bis April 2007 im Universitätsklinikum Rostock aufgrund einer AML und eines Multiplen Myeloms behandelt wurden. Einschlusskriterien für die Untersuchung waren das Auftreten von Fieber sowie die Art der Chemotherapie. Ausschlusskriterien waren das Nicht-Auftreten von Fieber sowie eine abweichende oder fehlende Chemotherapie. Die Patienten mit Multiplen Myelom erhielten eine Stammzellmobilisierungstherapie mit Ifosfamid/Epirubicin/Etoposid (IEV) bzw. eine Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender Stammzellrückgabe. Zur Therapie der AML zählten die Gabe von Mitoxantron/Cytarabin bzw. Idarubicin/Cytarabin. Die Applikation der Chemotherapeutika und Stammzellen erfolgte via zentralen Venenkatheter (ZVK), Port oder Hickman-Katheter. Die Gesamtliegedauer des zentralen Venenkatheters pro Patient ist die Summe aller Tage der einzelnen ZVK-Liegezeiten während des gesamten Krankenhausaufenthaltes.

Tabelle 2: Charakteristika der Patienten in beiden Erkrankungsgruppen

		AML n = 155	MM n = 122
Geschlecht (%)	Männlich	85 (54,8)	71 (58,2)
	Weiblich	70 (45,2)	51 (41,8)
Therapie (%)	Induktion	88 (56,8)	0
	Konsolidierung	67 (43,2)	0
	IEV	0	32 (26,2)
	ASZT	0	90 (73,8)
Medianes Alter in Jahren (Range)		61,0 (18,0 – 78,0)	58,0 (32,0 – 73,0)

AML – akute myeloische Leukämie; MM – Multiples Myelom; IEV – Mobilisierungstherapie; ASZT – autologe Stammzelltransplantation.

Bei 88 der 155 Fieberepisoden in der AML-Gruppe war mit einer Induktionstherapie behandelt worden. Eine Konsolidierungstherapie ging 67 Fieberepisoden voraus. Die Altersverteilung lag zwischen 18 und 78 Jahren mit einem Median von 61 Jahren. Die Geschlechterverteilung zeigte ein Überwiegen der männlichen Patienten mit 54,8% gegenüber den Frauen mit 45,2% (Tab. 2).

Von den 122 Fieberepisoden der an Multiplen Myelom Erkrankten wurde zunächst in 32 Episoden eine Stammzellmobilisierung (IEV) durchgeführt. Eine Hochdosistherapie mit Melphalan und anschließender Stammzellrückgabe wurde in 90 Episoden durchgeführt. Die Patienten waren bei Aufnahme zwischen 32 und 73 Jahren alt (Median 58,0). Die Geschlechterverteilung lag ähnlich wie bei den AML-Patienten bei 58,2% Männern und 41,8% Frauen (Tab. 2).

2.2 Definitionen

Die Unterteilung der Fieberepisoden erfolgte in 2 Gruppen (Fall-Kontroll-Gruppe). In der Spät-Gruppe (spätes bzw. Regenerationsfieber) sind alle Episoden, die neu aufgetretenes Fieber aufwiesen, welches 2 Tage vor bis 2 Tage nach Regeneration von der Leukopenie begonnen hat. Der erste Tag, an dem die Leukozyten $\geq 1000/\mu\text{l}$ Blut steigen, wird als Tag 1 der Regeneration definiert. In der Früh-Gruppe (frühes bzw. neutropenes Fieber) sind die Episoden vertreten, die Fieber während der Neutropenie aufwiesen. Eine weitere Einteilung erfolgte anhand der Erkrankungsarten in eine AML-Spät-Gruppe vs. AML-Früh-Gruppe sowie eine MM-Spät-Gruppe vs. MM-Früh-Gruppe. Innerhalb der Spät-Gruppe erfolgte zudem die Aufteilung in eine Pilzinfekt-Gruppe vs. eine Nicht-Pilzinfekt-Gruppe.

Fieber (gemessen im Ohr) ist definiert als eine Temperaturerhöhung $\geq 38^{\circ}\text{C}$ [7].

Die einzelnen Fiebertage wurden zu Fieberepisoden (Gesamtfieberdauer) zusammengefasst. Waren die fieberfreien Intervalle zwischen den Fiebertagen kürzer als 72 Stunden, wurden diese Fieberereignisse zu einer Episode zusammengefasst. Entwickelte der Patient nach einem mehr als 72 Stunden langem fieberfreiem Intervall erneut erhöhte Körpertemperaturen, begann eine neue Fieberepisode.

Leukopenie ist definiert als der Abfall der Leukozytenzahl $< 1000/\mu\text{l}$ Blut, als Neutropenie eine Anzahl der neutrophilen Granulozyten unter $500/\mu\text{l}$ Blut [7]. Der erneute Anstieg der Leukozytenzahl $\geq 1000/\mu\text{l}$ beschreibt den Tag 1 der Regeneration.

Die Unterteilung in Risikogruppen für das Auftreten von febrilen Infektionen erfolgte anhand der Dauer der Neutropenie. Patienten mit einer Neutropeniedauer von 1-6 Tagen haben ein niedriges Risiko für Infektionen, während Patienten mit einer längeren Neutropeniedauer von 7 Tagen und mehr ein hohes Risiko aufweisen [10].

Die Diagnosekriterien für infektiöse Komplikationen wurden an die Center of Disease Control (CDC)-Definitionen nosokomialer Infektionen angelehnt, welche vom Robert Koch-Institut in Berlin in Anlehnung an die Definitionen des amerikanischen CDC herausgegeben wurden [58].

Die infektiösen Komplikationen während des stationären Aufenthaltes wurden unterteilt in mikrobiologisch und klinisch definierte Infektionen. Zu den mikrobiologisch definierten Infektionen (MDI) gehören zentrale Venenkatheterinfekte (ZVK-Infekte), Durchfälle mit Keimnachweis sowie Septikämien.

Der Nachweis eines Erregers an der ZVK-Spitze bei gleichzeitigem Vorhandensein von Fieber beschreibt einen venenkatheterassoziierten Infekt.

Wurden Hautkeime (*koagulase-negative Staphylokokken*) in mindestens zwei oder pathogene Keime in mindestens einer erregerspositiven Blutkultur gefunden und traten gleichzeitig erhöhte Körpertemperaturen auf, konnte von einer mikrobiologisch bestätigten Septikämie (Sepsis) ausgegangen werden.

Bei Diarrhoe und einer *Clostridium difficile*-Toxin positiven Stuhlprobe sowie gleichzeitigem Auftreten von Fieber liegt eine weitere MDI vor.

Zu den klinisch definierten Infektionen (CDI) zählt der Nachweis eines neuen pneumonischen Infiltrats im Röntgen oder in der Computertomographie des Thorax bei gleichzeitigem Auftreten von Fieber ohne Nachweis deren mikrobiologischen Pathogenese [58].

Fieber unklarer Genese (FUO = fever of unknown origin) ist definiert als neu aufgetretenes Fieber ohne Nachweis einer klinischen oder mikrobiologischen Infektion [10].

Eine antibiotische Prophylaxe erfolgte mit Ciprofloxacin 2 x 500 mg/Tag p.o. oder Levofloxacin 1 x 500 mg p.o. täglich. Die *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP)-Prophylaxe wurde als dreimal wöchentliche orale Gabe von je 960 mg Cotrimoxazol durchgeführt.

Zur Vorbeugung von Mykosen der Mundschleimhaut und der Speiseröhre erhielten die Patienten (soweit sie es tolerierten) sechsmal täglich eine Pipette der lokal wirksamen Suspension Ampho-Moronal (Wirkstoff: Amphotericin B). Systemisch wurde prophylaktisch Itraconazol 2 x 200 mg/Tag p.o. oder Fluconazol 1 x 200 mg/Tag p.o. verabreicht.

Die antimikrobielle Prophylaxe wurde mit Abfall der Leukozytenzahlen nach Gabe der Chemotherapie appliziert und die Beendigung erfolgte nach stattgefundener Regeneration bzw. sie wurde aufgrund einer infektiösen Komplikation durch eine systemische antibakterielle Therapie abgelöst.

Die antivirale Prophylaxe erfolgte mit Aciclovir 3 x 400 mg/Tag p.o. oder 3 x 500 mg/Tag intravenös.

Den Granulozytenstimulationsfaktor G-CSF (5 µg/kgKG subkutan) erhielten alle Patienten bis zum Wiederanstieg der Leukozyten über 1000/µl Blut.

2.3 Datenerhebung

Auf einem standardisierten Datenerfassungsbogen wurden die aus den elektronischen und handschriftlichen Patientenakten retrospektiv erhobenen Daten festgehalten (Tab. 3).

Tabelle 3: Datenerhebung anhand schriftlicher und digitaler Dokumente

Arztbriefe und Patientenakten	<ul style="list-style-type: none">▪ persönliche Daten des Patienten (Name, Vorname, Geschlecht, Geburtsdatum)▪ Grunderkrankung▪ Aufnahme- und Entlassungsdatum des aktuellen Krankenhausaufenthaltes▪ durchgeführte Chemotherapie▪ Informationen über zentralvenöse Zugänge▪ Daten über prophylaktische und therapeutische antiinfektive Therapien▪ parenterale Ernährung▪ Fiebertage▪ mikrobiologische Untersuchungsbefunde (Blutkulturen, Urin- und Stuhlkulturen, Abstriche, Punktionen, BAL und Bronchialsekret)▪ schriftliche Befunde von Röntgenbildern, Sonographien, Computertomographien und Endoskopien
Labordatenverarbeitung	<ul style="list-style-type: none">▪ Laborwerte: Hämoglobin, Thrombozyten, Leukozyten, neutrophile Granulozyten, CRP, Blutzucker, Albumin▪ mikrobiologische Befunde: Blutkulturen, Urin- und Stuhlkulturen, Abstriche, Punktionen, BAL und Bronchialsekret

BAL – bronchoalveoläre Lavage; CRP – C-reaktives Protein.

Zur weiteren Verarbeitung wurden diese Daten in eine SPSS-Tabelle (IBM SPSS Statistics Version 20) eingegeben, mit deren Hilfe die statistischen Analysen durchgeführt wurden.

2.4 Statistische Methoden

Häufigkeiten und Gruppen wurden mit dem Chi-Quadrat-Test bzw. dem exakten Test nach Fisher auf statistische Signifikanz untersucht. Für metrische Zielgrößen erfolgte die Analyse mittels U-Test nach Mann und Whitney. Eine statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert $< 0,05$ in einem zweiseitigen Test angenommen.

Als potentielle Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber wurden mehrere Parameter untersucht. Das Alter und Geschlecht, die Art der Erkrankung und Chemotherapie, die Risikogruppe und prophylaktische Gabe von Antiinfektiva, ein erhöhter Blutzuckerspiegel und die Gabe von TPN (totale parenterale Ernährung) wurden im Vergleich der Gruppen mit dem Chi-Quadrat-Test oder dem exakten Test nach Fisher untersucht.

Die Fieber- und Neutropeniedauer, Krankenhausaufenthalts- und Gesamtliegedauer des zentralvenösen Zuganges wurden im Vergleich der Gruppen mittels U-Test nach Mann und Whitney untersucht.

Die Laborparameter CRP, Hämoglobin, Thrombozyten und Albumin wurden mittels U-Test nach Mann und Whitney zwischen den Fiebergruppen verglichen. Die in Gruppen kategorisierten Laborparameter wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests bzw. exakten Tests nach Fisher ausgewertet.

Mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests erfolgte die Überprüfung der Parameter auf Normalverteilung. Bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ wurde die Variable als nicht normalverteilt eingestuft, was für alle oben genannten Merkmale der Fall ist.

Metrische Variablen werden mit dem Median sowie Range (Spannweite) und die qualitativen Variablen mit Anzahl und Prozent angegeben.

Eine weiterführende statistische Analyse zur Bestimmung der Assoziation zwischen den möglichen quantitativen Risikofaktoren und dem Auftreten von Regenerationsfieber erfolgte mit Hilfe der binär logistischen Regressionsanalyse. Zunächst erfolgte eine univariate Regressionsanalyse (Odds Ratio, Konfidenzintervall 95%, p-Wert nach Wald). Wenn eine Variable eine signifikante Assoziation (p-Wert nach Wald $< 0,05$) mit dem Auftreten von Regenerationsfieber aufwies, erfolgte eine multivariate Analyse. Statistisch signifikant waren die Ergebnisse, wenn $p < 0,05$ war.

3. Ergebnisse

3.1 Patientendaten

3.1.1 Charakteristika der febrilen Episoden aller Patienten

Es wurden 277 Fieberepisoden von 130 Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (n=65) und Multiplen Myelom (n=65) betrachtet. Die 79 männlichen und 51 weiblichen Patienten waren im Alter von 18 bis 78 Jahren (Median 60,0). Die Anzahl der Therapien der einzelnen Patienten lag zwischen 1 und 5 (Median 2,0), wobei 96,9% der Patienten ein bis drei Therapiezyklen erhalten haben. Die 277 Chemotherapiezyklen und die damit verbundenen Krankenhausaufenthalte wurden in einem Zeitraum von 6,5 Jahren (November 2000 bis April 2007) betrachtet. Die Patienten wurden im Median 25,0 Tage (Range 12,0 – 104,0) im Krankenhaus behandelt.

155 Fieberepisoden (56,0%) traten bei den Patienten mit akuter myeloischer Leukämie auf und 122 Episoden (44,0%) waren den Patienten mit Multiplen Myelom zuzuordnen. In der AML-Gruppe traten 88 Fieberepisoden unter einer Induktions- und 67 Fieberepisoden unter einer Konsolidierungstherapie auf. Bei den Patienten mit Multiplen Myelom wurden 32 Stammzellseparationen (Mobilisierungen) und 90 autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt (Tab. 4 und 5).

Tabelle 4: Charakteristika der Fieberepisoden der AML-Gruppe

AML	Früh-Gruppe n = 135	Spät-Gruppe n = 20	Gesamt n = 155
Induktionstherapie (%)	74 (54,8)	14 (70,0)	88 (56,8)
Konsolidierungstherapie (%)	61 (45,2)	6 (30,0)	67 (43,2)
Mediane Neutropeniedauer in Tagen (Range)	18,0 (5,0-73,0)	16,5 (7,0-21,0)	17,0 (5,0-73,0)
Mediane Neutropeniedauer bei Induktionstherapien (Range)	19,0 (8,0-73,0)	16,5 (7,0-21,0)	18,0 (7,0-73,0)
Mediane Neutropeniedauer bei Konsolidierungstherapien (Range)	15,0 (5,0-47,0)	14,5 (9,0-19,0)	15,0 (5,0-47,0)

AML – akute myeloische Leukämie.

Tabelle 5: Charakteristika der Fieberepisoden der MM-Gruppe

MM	Früh-Gruppe n = 100	Spät-Gruppe n = 22	Gesamt n = 122
Stammzellmobilisierung (%)	24 (24,0)	8 (36,4)	32 (26,2)
Autologe Stammzelltransplantation (%)	76 (76,0)	14 (63,6)	90 (73,8)
Mediane Neutropeniedauer in Tagen (Range)	6,0 (1,0-21,0)	5,0 (3,0-8,0)	6,0 (1,0-21,0)
Mediane Neutropeniedauer bei Stammzellmobilisierungen (Range)	4,0 (1,0-7,0)	4,0 (3,0-5,0)	4,0 (1,0-7,0)
Mediane Neutropeniedauer bei autologen Stammzelltransplantationen (Range)	6,0 (2,0-21,0)	6,0 (4,0-8,0)	6,0 (2,0-21,0)

MM – Multiples Myelom.

Von den insgesamt 156 (56,3%) männlichen Patienten waren 63 (40,4%) älter als 60 Jahre und 93 (59,6%) Patienten jünger als 60 Jahre. Unter den 121 (43,7%) weiblichen Patientinnen waren 62 (51,2%) über 60 Jahre und 59 (48,8%) unter 60 Jahre alt.

Bei der Betrachtung des zeitlichen Auftretens von Fieber nach der Chemotherapie wurden zwei Gruppen unterschieden. 235 der 277 Fieberepisoden (84,8%) traten ausschließlich während der Neutropenie auf. Diese Gruppe wird im Weiteren als frühes Fieber bezeichnet. Die übrigen 42 der 277 Fieberepisoden (15,2%) entwickelten sich während der Regenerationsphase der Leukozyten und wurden im Weiteren als Regenerationsfieber bzw. spätes Fieber bezeichnet. In der AML-Gruppe waren 135 (87,1%) frühe Fieberepisoden und 20 (12,9%) Regenerationsfieber zu verzeichnen, während bei den MM-Patienten 100 (82,0%) Fieberepisoden der Früh-Gruppe und 22 (18,0%) Fieberepisoden der Spät-Gruppe zuzuordnen waren.

Die Neutropeniedauer lag allgemein im Median bei 11,0 Tagen (Range 1,0 – 73,0). Die mediane Neutropeniezeit der AML-Patienten betrug 17,0 Tage (Range 5,0 – 73,0) und die der MM-Patienten betrug 6,0 Tage (Range 1,0 – 21,0). Anhand der Neutropeniedauer erfolgte die Einteilung in die Niedrigrisikogruppe mit weniger als 7 Tagen Neutropenie (n=87 / 31,4%) und in die Hochrisikogruppe mit 7 und mehr Tagen Neutropenie (n=190 / 68,6%) (Tab. 4 und 5).

Alle Patienten erhielten bei Aufnahme einen zentralen Venenkatheter (n=269 / 97,1%) oder hatten bereits einen Port (n=6 / 2,2%) oder einen Hickman-Katheter (n=2 / 0,7%) in situ.

3.1.2 Ätiologie der febrilen Episoden

Bei 103 der 277 febrilen Episoden (37,2%) konnte kein Infektfokus eruiert werden. Diese zählten zu den Fiebern unklarer Genese. Es wurden insgesamt 210 Infektionen in 174 Fieberepisoden dokumentiert. In 128 Fieberepisoden (61,0%) waren mikrobiologisch definierte Infektionen (MDI) Ursache für die erhöhten Körpertemperaturen und in 82 Fieberepisoden (39,0%) waren es klinisch definierte Infektionen (CDI). Bei 138 Chemotherapiezyklen (49,8%) trat genau eine Infektion auf (92 (33,2%) MDI; 46 (16,6%) CDI). 36 Patienten (13,0%) entwickelten zwei Infektionen pro Therapiezyklus (Abb. 1).

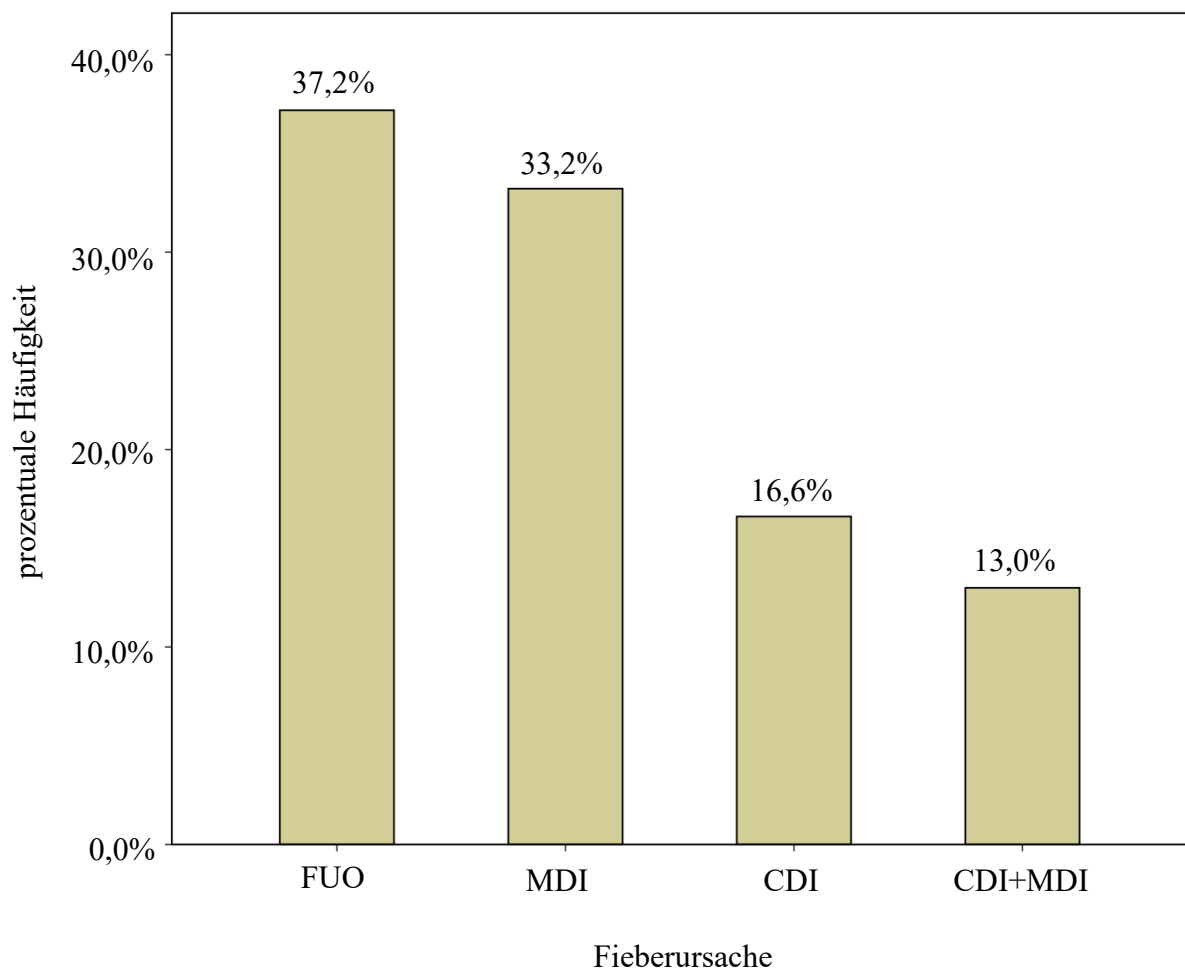


Abbildung 1: Verteilung der Fieberursachen innerhalb der 277 Fieberepisoden

FUO – Fieber unklarer Genese; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; CDI – klinisch definierte Infektion.

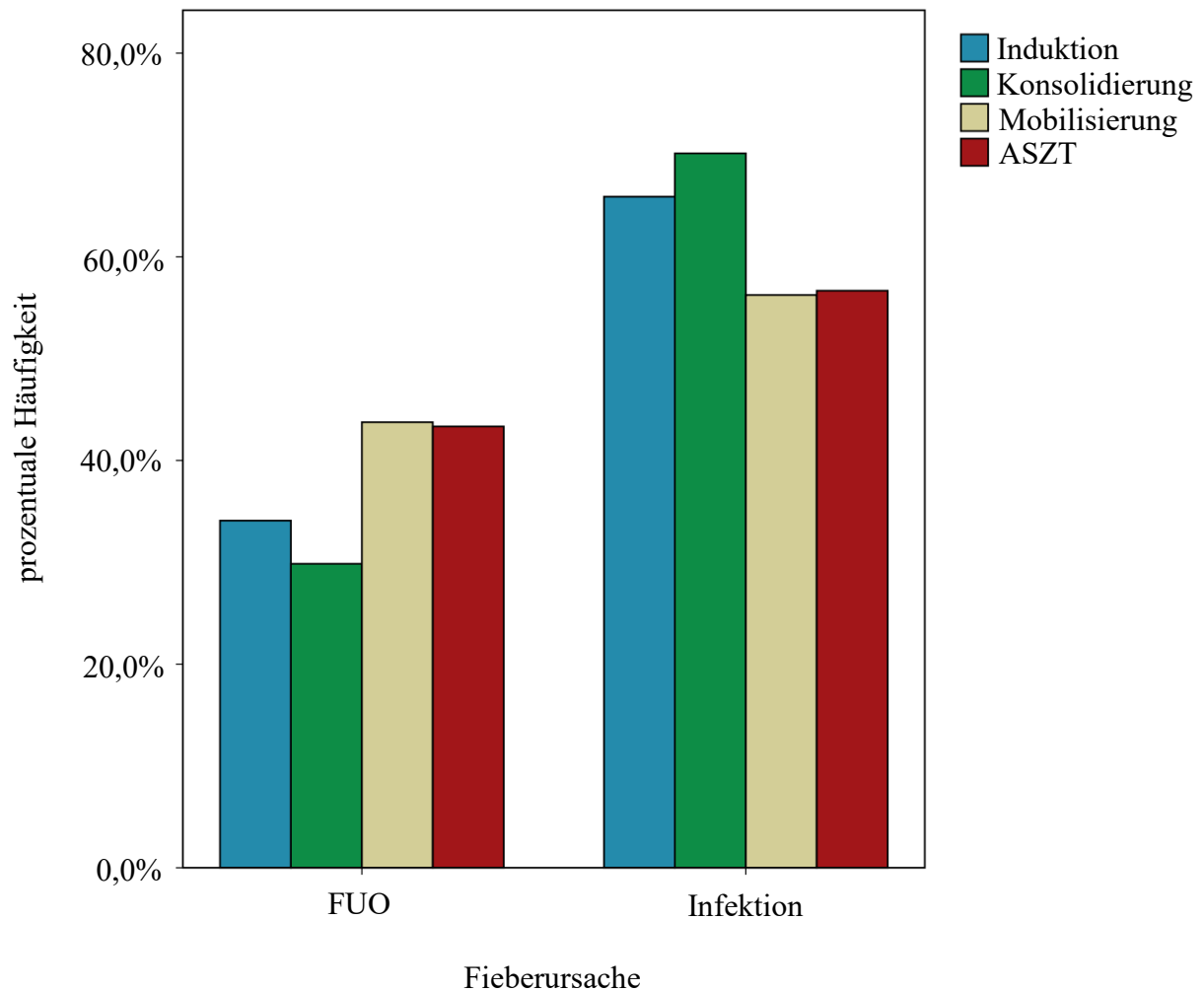


Abbildung 2: Verteilung der Fieberursachen in den Therapiegruppen aller febrilen Episoden

Die Verteilung von FUO und Infektion innerhalb der Therapiegruppen zeigt keine signifikanten Unterschiede: Induktion ($p = 0,607$), Konsolidierung ($p = 0,607$), Mobilisierung ($p = 1,000$), ASZT ($p = 1,000$).

FUO – Fieber unklarer Genese; ASZT – autologe Stammzelltransplantation.

Bei den Patienten mit Induktionstherapie traten 34,1% Fieber unklarer Genese und 65,9% definierte Infektionen auf ($p = 0,607$). Bei den Patienten mit Konsolidierungen waren 29,9% FUO und 70,1% Infektionen zu verzeichnen ($p = 0,607$). In der Gruppe der Stammzellmobilisierungen traten 43,8% FUO und 56,2% Infektionen auf ($p = 1,000$). Bei den Patienten mit autologen Stammzelltransplantationen waren 43,3% der Fieber unklarer Genese und 56,7% Infektionen nachweisbar ($p = 1,000$). In den einzelnen Therapiegruppen gab es keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich des Auftretens von FUO und Infektionen.

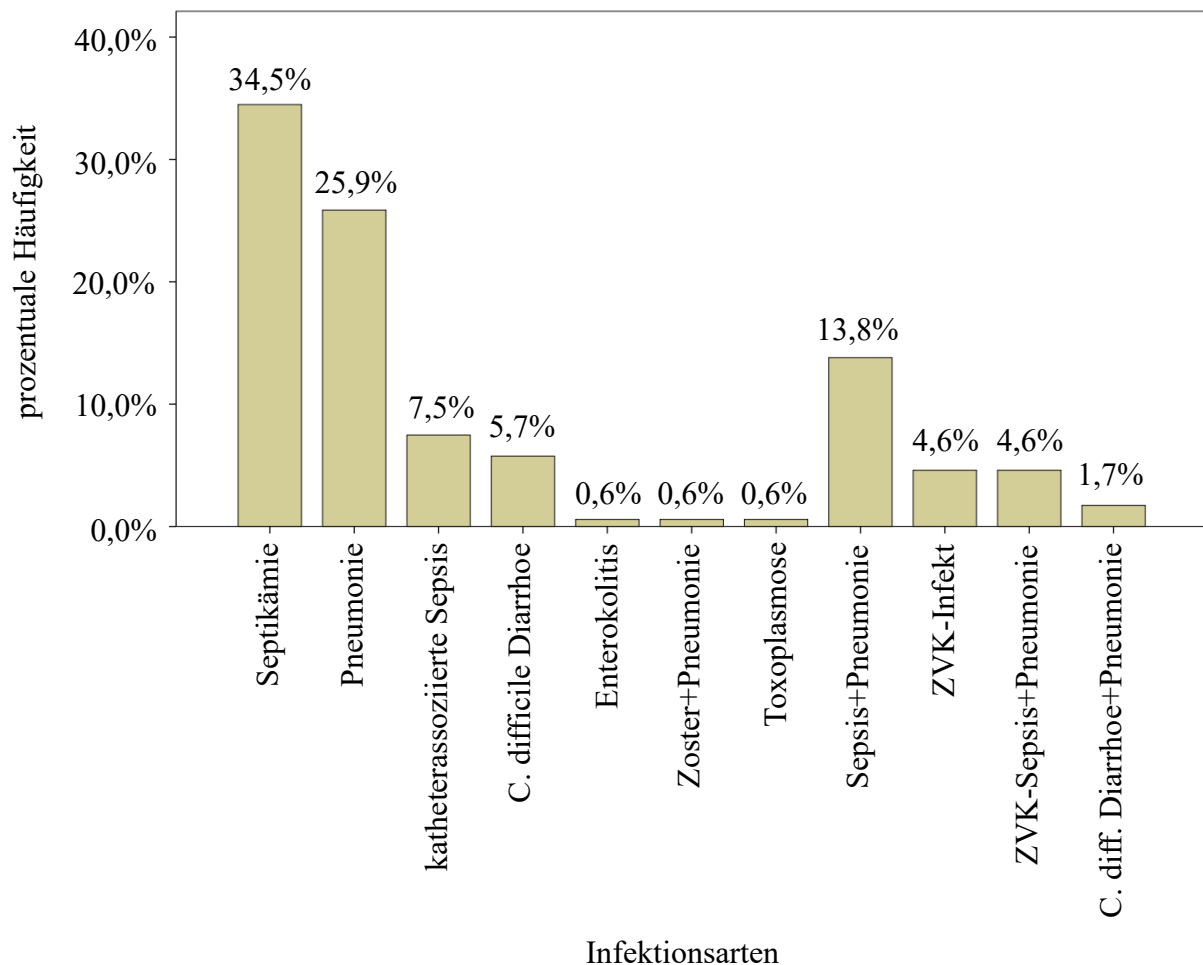


Abbildung 3: Verteilung der Infektionen in den 174 infektiös bedingten Fieberepisoden

Es überwiegen die Pneumonien und Septikämien sowie deren zeitgleiches Auftreten.

C. difficile – *Clostridium difficile*; ZVK – zentraler Venenkatheter.

Die infektiösen Fieberursachen traten in verschiedenen Kombinationen auf und sind in der Abbildung 3 dargestellt. In 138 Fieberepisoden war nur eine Infektion nachweisbar: 60 Septikämien, 45 Pneumonien, 13 katheterassoziierte Septikämien, 10 *Clostridium difficile* Diarrhoen, 1 Enterokolitis, 1 Toxoplasmose und 8 ZVK-Infekte. Von den 36 Fieberepisoden mit zwei parallel nachgewiesenen Infektionen waren 24 Episoden durch eine Sepsis und Pneumonie, 8 Episoden durch eine katheterassoziierte Septikämie und Pneumonie, 3 Episoden durch eine C. difficile Diarrhoe und Pneumonie sowie eine Episode durch eine Zosterinfektion und Pneumonie verursacht.

Die Verteilung der Infektionsarten ist in der Abbildung 4 dargestellt. Von den insgesamt 128 mikrobiologisch definierten Infektionen konnten 84 Infektionen (40,0%) einer Septikämie mit Erregernachweis in der Blutkultur und 8 Infektionen (3,8%) einem ZVK-Infekt zugeordnet werden. Bei 21 Fieberepisoden (10,0%) lag eine katheterassoziierte Sepsis vor. Es traten 13 (6,2%) *Clostridium difficile* assoziierte Diarrhoen, eine Herpes-Zoster Infektion und eine Toxoplasmose auf. Bei den 82 klinisch definierten Infektionen handelte es sich in 81 Fällen (38,5%) um eine Pneumonie und in einem Fall um eine Enterokolitis. Unter den 81 pulmonalen Infiltraten wurden bildmorphologisch mittels Röntgen oder Computertomographie 32 (39,0%) als mykotisch klassifiziert.

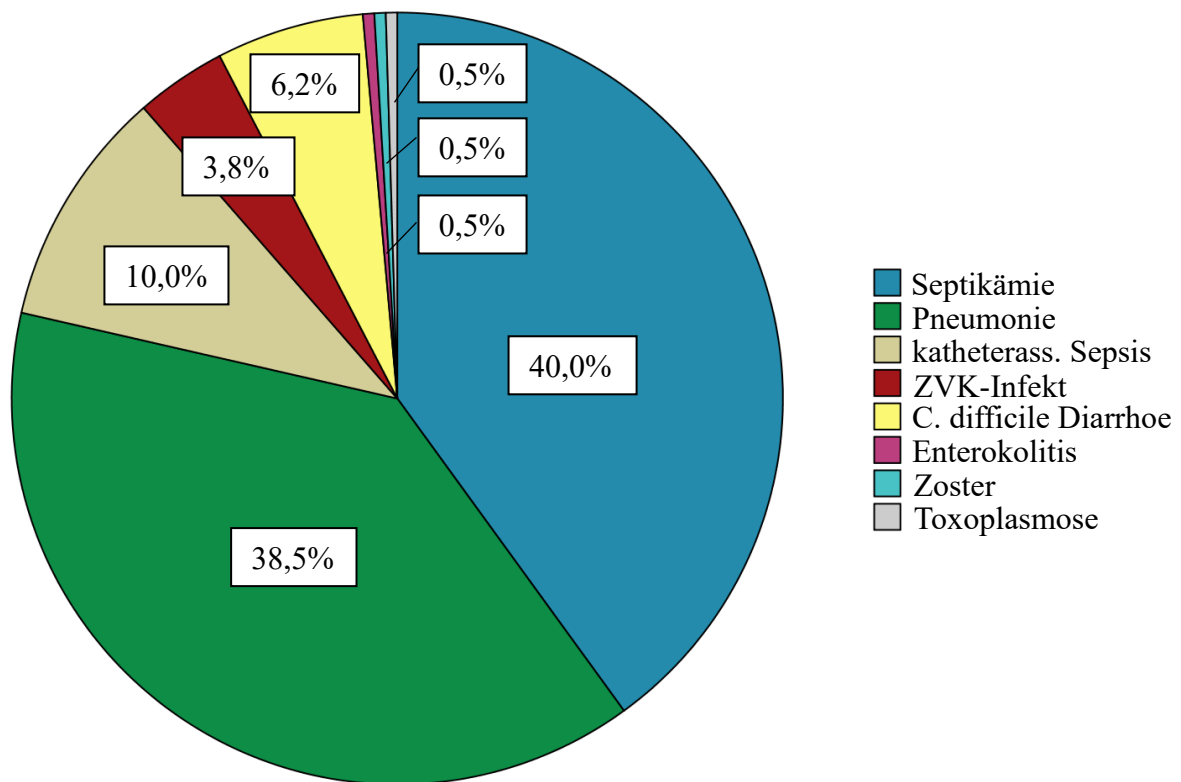


Abbildung 4: Verteilung der 210 Infektionsarten innerhalb der 174 infektiös bedingten Fieberepisoden

Septikämien und Pneumonien dominieren die infektiösen Komplikationen.

C. difficile – *Clostridium difficile*; katheterass. – katheterassoziierte; ZVK – zentraler Venenkatheter.

Tabelle 6: Ätiologie der 106 kulturell nachgewiesenen Septikämien

Ätiologie	Häufigkeit (%) n = 118 (100,0)*
Gram-positive Erreger	84 (71,2)
<i>Koagulase-negative Staphylokokken</i>	60 (51,0)
<i>Staphylococcus aureus</i>	2 (1,8)
<i>Viridans Streptokokken</i>	8 (6,8)
<i>Enterococcus faecium</i>	1 (0,8)
<i>Enterococcus faecalis</i>	2 (1,6)
<i>Enterococcus avium</i>	1 (0,8)
<i>Corynebacterium sp.</i>	3 (2,6)
<i>Gemella sp.</i>	1 (0,8)
<i>Propionibacterium sp.</i>	4 (3,4)
<i>Mikrococcus</i>	1 (0,8)
<i>Lactococcus</i>	1 (0,8)
Gram-negative Erreger	31 (26,4)
<i>Escherichia coli</i>	15 (12,8)
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	7 (6,0)
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	3 (2,6)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	1 (0,8)
<i>Enterobacter cloacae</i>	2 (1,8)
<i>Bacteroides ureolyticum</i>	1 (0,8)
<i>Acinetobacter baumannii</i>	1 (0,8)
<i>Fusobacterium nucleatum</i>	1 (0,8)
Hefepilze	3 (2,4)
<i>Candida albicans</i>	1 (0,8)
<i>Candida tropicalis</i>	1 (0,8)
<i>Candida parapsilosis</i>	1 (0,8)

* In einigen Blutkulturen wurden mehr als ein Erreger nachgewiesen.

sp. – species.

Gram-positive, gram-negative, gram-positiv und -negativ gemischte sowie mykotische Septikämien wurden bei 73 (68,9%), 22 (20,8%), 8 (7,5%) sowie 3 (2,8%) der Fieberepisoden mit mikrobiologisch definierten Infektionen diagnostiziert.

Von den 106 im Blut kulturell nachgewiesenen Septikämien waren in 8 Blutkulturen mehr als ein bakterieller Erreger nachweisbar und somit polymikrobiell. Die am

häufigsten detektierten Erreger waren gram-positive Bakterien, wobei mit 50,8% die *koagulase-negativen Staphylokokken* an der Spitze standen. Die gram-negativen *Escherichia coli*-Bakterien standen mit 12,8% (n=15) der Fälle an Stelle zwei der Rangfolge. Die Streptokokken der *Viridans*-Gruppe mit 6,8% (n=8), *Enterokokken* mit 2,6% (n=3), *Pseudomonas aeruginosa* mit 2,6% (n=3) und *Klebsiella pneumoniae* mit 6,0% (n=7) waren weitere häufiger nachgewiesene Erreger in den Blutkulturen. Alle nachgewiesenen Keime sind in der Tabelle 6 aufgeführt.

3.1.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe

Zur Vermeidung von schweren infektiösen Komplikationen erfolgte die prophylaktische Gabe von Antiinfektiva. Eine PCP-Prophylaxe wurde in 95 (34,3%) Fieberepisoden, eine Antibiotika-Prophylaxe in 156 (56,3%) Fieberepisoden, eine antimykotische Prophylaxe in 211 (76,2%) Fieberepisoden und eine antivirale Prophylaxe in 76 (27,4%) Fieberepisoden während der neutropenen Phase verabreicht.

3.1.4 Laborparameter

Im Median hatten die Patienten bei Aufnahme einen Thrombozytenwert von 163.000/ μ l (Range 7.000 – 993.000) und einen Hämoglobinwert von 6,6 mmol/l (Range 3,3 – 10,5). Thrombozytenwerte unter 75.000/ μ l waren in 72 Fieberepisoden (26,0%) und unter 50.000/ μ l in 54 Fieberepisoden (19,5%) bei der stationären Aufnahme nachweisbar. Der Hämoglobinwert lag am gleichen Tag in 170 Fieberepisoden (61,4%) unter 7,0 mmol/l und in 71 Fieberepisoden (25,6%) unter 6,0 mmol/l.

Bei Aufnahme war der Albuminwert im Median mit 34,4 g/l (Range 17,1 – 48,8) leicht erniedrigt und der CRP-Wert war mit 5,0 mg/l (Range 1,0 – 567,0) grenzwertig erhöht. Am ersten Fiebertag lag der Albuminwert mit 30,5 g/l im Median (Range 16,6 – 40,5) niedriger als zum Aufnahmezeitpunkt. Die medianen CRP-Werte am ersten febrilen Tag mit 28,4 mg/l (Range 1,0 – 463,0) und am Regenerationstag mit 79,8 mg/l (Range 2,7 – 439,0) waren deutlich höher als am Aufnahmetag.

3.2 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe

Mögliche Risikofaktoren und Merkmale für das Auftreten von Regenerationsfieber wurden im Vergleich beider Fiebergruppen untersucht. Diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt (Tab. 7).

Tabelle 7: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers

Risikofaktor / Merkmal	n (%) n = 277	Spät n (%) n = 42	Früh n (%) n = 235	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Erkrankung							
AML	155 (56,0)	20 (47,6)	135 (57,4)				
MM*	122 (44,0)	22 (52,4)	100 (42,6)	0,234	0,673	0,349-1,301	0,239
Geschlecht							
Weiblich	121 (43,7)	25 (59,5)	96 (40,9)				
Männlich*	156 (56,3)	17 (40,5)	139 (59,1)	0,028[#]	2,129	1,091-4,156	0,027[#]
Altersgruppe							
≤ 60 Jahre	152 (54,9)	23 (54,8)	129 (54,9)				
> 60 Jahre*	125 (45,1)	19 (45,2)	106 (45,1)	1,000	0,995	0,514-1,924	0,987
TPN							
Ja	205 (74,0)	31 (73,8)	174 (74,0)				
Nein*	72 (26,0)	11 (26,2)	61 (26,0)	1,000	0,988	0,468-2,086	0,975
BZ							
≤ 10 mmol/l	237 (85,6)	35 (83,3)	202 (86,0)				
> 10 mmol/l*	40 (14,4)	7 (16,7)	33 (14,0)	0,637	0,817	0,335-1,991	0,656
Therapiegruppe							
Induktion	88 (31,8)	14 (33,3)	74 (31,5)	0,858	1,088	0,541-2,186	0,813
Konsolidierung	67 (24,2)	6 (14,4)	61 (26,0)	0,120	0,475	0,191-1,184	0,110
Mobilisation	32 (11,6)	8 (19,0)	24 (10,2)	0,115	2,069	0,859-4,979	0,105
ASZT	90 (32,4)	14 (33,3)	76 (32,3)	1,000	1,046	0,521-2,101	0,899
Risikogruppe							
≤ 6 Tage	87 (31,4)	20 (47,6)	67 (28,5)				
> 6 Tage*	190 (68,6)	22 (52,4)	168 (71,5)	0,019[#]	2,280	1,168-4,448	0,016[#]
Prophylaxe für							
PCP	95 (34,3)	15 (35,7)	80 (34,0)	0,861	1,076	0,542-2,138	0,834
Antibiotisch	156 (56,3)	23 (54,8)	133 (56,6)	0,867	0,928	0,480-1,796	0,825
Antimykotisch	211 (76,2)	29 (69,0)	182 (77,4)	0,243	0,650	0,316-1,338	0,242
Antiviral	76 (27,4)	11 (26,2)	65 (27,7)	1,000	0,928	0,441-1,955	0,844

Risikofaktor / Merkmal	n (%) n = 277	Spät n (%) n = 42	Früh n (%) n = 235	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Infektionstypen							
CDI	46 (16,6)	12 (28,6)	34 (14,5)	0,040[#]	2,365	1,104-5,065	0,027[#]
MDI	92 (33,2)	9 (21,4)	83 (35,3)	0,108	0,499	0,228-1,094	0,083
MDI+CDI	36 (13,0)	1 (2,4)	35 (14,9)	0,024[#]	0,139	0,019-1,046	0,055
FUO	103 (37,2)	20 (47,6)	83 (35,3)	0,165	1,665	0,859-3,228	0,131
Infektionsarten							
Septikämie	84 (40,0)	5 (21,7)	79 (42,2)	0,072	0,380	0,135-1,066	0,066
Pneumonie	81 (38,6)	13 (56,5)	68 (36,4)	0,071	2,275	0,947-5,466	0,066
ZVK-Infekt	8 (3,8)	2 (8,7)	6 (3,2)	0,214	2,873	0,545-15,153	0,214
Katheterass.							
Sepsis	21 (10,0)	2 (8,7)	19 (10,2)	1,000	0,842	0,183-3,874	0,825
C.diff.Diarrhoe	13 (6,2)	1 (4,3)	12 (6,4)	1,000	0,663	0,082-5,347	0,699
Toxoplasmose	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000	--	--	--
Zoster	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000	--	--	--
Enterokolitis	1 (0,5)	0 (0,0)	1 (0,5)	1,000	--	--	--
Septikämiegenese							
Gram-positiv	105 (100,0)	7 (100,0)	98 (100,0)				
Gram-positiv	72 (68,6)	5 (71,4)	67 (68,4)	1,000	1,140	0,209-6,201	0,880
Gram-negativ	22 (21,0)	2 (28,6)	20 (20,4)	0,633	1,580	0,285-8,750	0,600
Gram-positiv + -negativ	8 (7,6)	0 (0,0)	8 (7,6)	1,000	--	--	--
Mykotisch	3 (2,9)	0 (0,0)	3 (2,9)	1,000	--	--	--
Aufnahmelabor							
Thrombozyten							
≤ 75.000/μl	72 (26,0)	12 (28,6)	60 (25,5)				
> 75.000/μl*	205 (74,0)	30 (71,4)	175 (74,5)	0,704	1,167	0,562-2,423	0,679
Thrombozyten							
≤ 50.000/μl	54 (19,5)	9 (21,4)	45 (19,1)				
> 50.000/μl*	223 (80,5)	33 (78,6)	190 (80,9)	0,679	1,152	0,515-2,577	0,731
Hämoglobin							
≤ 7,0 mmol/l	170 (61,4)	25 (59,5)	145 (61,7)				
> 7,0 mmol/l*	107 (38,6)	17 (40,5)	90 (38,3)	0,864	0,913	0,467-1,784	0,789
Hämoglobin							
≤ 6,0 mmol/l	71 (25,6)	12 (28,6)	59 (25,1)				
> 6,0 mmol/l*	206 (74,4)	30 (71,4)	176 (74,9)	0,701	1,193	0,574-2,480	0,636

^a Chi-Quadrat-Test (X²) oder Exakter Test nach Fisher. ^b p-Wert nach Wald in univariaten Analyse.

* Referenzkategorie. [#] signifikanter p-Wert.

n – Anzahl; OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; AML – akute myeloische Leukämie; MM – Multiples Myelom; TPN – totale parenterale Ernährung; BZ – Blutzucker; ASZT – autologe Stammzelltransplantation; CDI – klinisch definierte Infektion; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; FUO – Fieber unklarer Genese; ZVK – zentraler Venenkatheter; C. diff. – Clostridium difficile; PCP – Pneumocystis carinii Pneumonie.

In der univariaten Analyse ließen sich das Geschlecht, die Zugehörigkeit zu einer bestimmten Risikogruppe sowie klinisch definierte Infektionen als signifikante Risikofaktoren bzw. Charakteristika für Regenerationsfieber hervorheben. In der nachfolgenden Tabelle sind die Ergebnisse der weiterführenden multivariaten Analyse aufgeführt (Tab. 8).

Tabelle 8: Multivariate Analyse der signifikanten Risikofaktoren

Risikofaktor	OR	KI 95%	p-Wert
Geschlecht	2,092	1,055-4,151	0,035
Risikogruppe	2,652	1,316-5,344	0,006
CDI	2,731	1,224-6,096	0,014

OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; CDI – klinisch definierte Infektion.

Die quantitativen Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber wurden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (Tab. 9).

Tabelle 9: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber

Median (Range)	Spät-Gruppe n = 42	Früh-Gruppe n = 235	p-Werte ^a
Alter	60 (24-76)	59 (18-78)	0,612
ZVK-Gesamtliegedauer in Tagen	20,0 (13,0-43,0)	21,0 (6,0-98,0)	0,375
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	23,0 (14,0-63,0)	25,0 (12,0-104,0)	0,260
Gesamtfieberdauer in Tagen	2,0 (1,0-15,0)	5,0 (1,0-35,0)	< 0,001 [#]
Neutropeniedauer in Tagen	7,0 (3,0-21,0)	12,0 (1,0-73,0)	0,016 [#]
CRP-Werte in mg/l			
Bei Aufnahme	5,0 (1,0-277,0)	5,0 (1,0-567,0)	0,509
An d1 Fieber	43,4 (4,6-354,0)	26,4 (1,0-463,0)	0,003 [#]
An d1 Neutropenie	12,6 (1,0-403,0)	11,2 (1,0-362,0)	0,861
An d1 der Regeneration	88,8 (10,8-374,0)	76,8 (2,7-439,0)	0,524
Laborwerte bei Aufnahme			
Thrombozyten (/µl)	177.500 (9.000-741.000)	162.000 (7.000-993.000)	0,370
Hämoglobin (mmol/l)	6,6 (3,6-10,5)	6,7 (3,3-10,0)	0,724
Albumin-Werte in g/l			
Bei Aufnahme	34,0 (24,8-43,4)	34,4 (17,1-48,8)	0,994
An d1 Fieber	28,2 (19,5-36,7)	30,8 (16,6-40,5)	0,093

^a U-Test nach Mann und Whitney.

[#] Signifikante Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber.

ZVK – zentraler Venenkatheter; CRP – C-reaktives Protein; d1 – Tag 1.

3.2.1 Charakteristika und Risikofaktoren

Die Patienten mit Fieber während der Regeneration waren mit einem medianen Alter von 60,0 Jahren (Range 24,0 – 76,0) etwas älter als in der Früh-Gruppe mit 59,0 Jahren (Range 18,0 – 78,0). Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in der Spät-Gruppe im Median 23,0 Tage (Range 14,0 – 63,0) und in der Früh-Gruppe 25,0 Tage (Range 12,0 – 104,0). Das Alter ($p = 0,612$) und die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,260$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf den Fiebertyp (Tab. 9).

Von den 155 Fieberepisoden der AML-Patienten traten 20 (12,9%) Fieberepisoden während der Regeneration von der chemotherapie-induzierten Neutropenie auf, während es bei den MM-Patienten 22 (18,0%) der 122 Fieberepisoden waren. Zwischen der Erkrankungsentität und dem Fiebertyp bestand kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,234$) (Tab. 7).

Von den insgesamt 121 weiblichen Patientinnen entwickelten 25 (20,7%) Erkrankte spätes Fieber und 96 (79,3%) Erkrankte frühes Fieber. Unter den 156 männlichen Patienten trat das späte Fieber mit 17 (10,9%) Episoden seltener auf als das frühe Fieber mit 139 (89,1%) Episoden im Vergleich zu den Frauen. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht und dem Fiebertyp ließ sich nachweisen ($p = 0,028$). Bei Frauen trat häufiger spätes Fieber auf als bei Männer ($OR = 2,129$; $p = 0,027$), womit das weibliche Geschlecht ein um den Faktor 2,1 signifikant höheres Risiko hat Regenerationsfieber zu entwickeln als das männliche Geschlecht (Tab. 7). In der multivariaten Analyse konnte das weibliche Geschlecht als Risikoindikator für Regenerationsfieber bestätigt werden ($OR = 2,092$; $p = 0,035$) (Tab. 8).

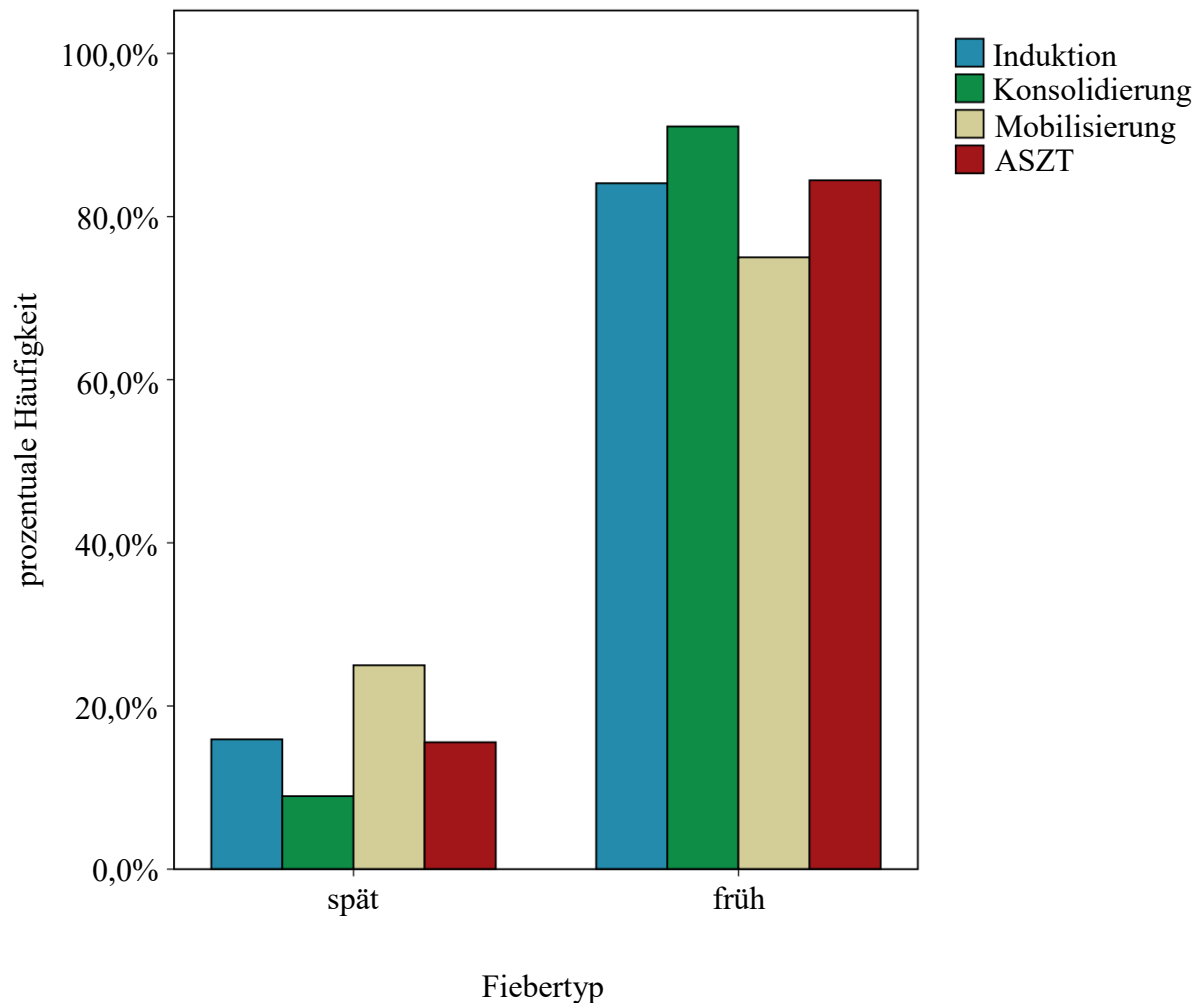


Abbildung 5: Verteilung der beiden Fieberentitäten in den Therapiegruppen

Kein signifikanter Zusammenhang zwischen Therapieart und Fiebertyp ($p = 0,216$) nachweisbar.
 ASZT – autologe Stammzelltransplantation.

Die Verteilung der Therapien und der Fieberentitäten zeigte keinen statistisch signifikanten Zusammenhang ($p = 0,216$). Unter der Induktionstherapie und der ASZT entwickelten 15,9% bzw. 15,6% der Patienten Regenerationsfieber. Bei den Konsolidierungstherapien wiesen 9,0% der Patienten und bei den Stammzellmobilisierungen 25,0% der Patienten spätes Fieber auf (Abb. 5). Ein signifikanter Zusammenhang zwischen jeder einzelnen Therapieart und der Fieberentität konnte nicht nachgewiesen werden (Induktion $p = 0,858$; Konsolidierung $p = 0,120$; IEV $p = 0,115$; ASZT $p = 1,000$). Dennoch hatten die Patienten mit Mobilisierungstherapie tendenziell eine etwa 2,1 mal höhere Chance spätes Fieber zu entwickeln (OR 2,069; $p = 0,105$) (Tab. 7).

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel von über 10,0 mmol/l trat in 16,7% der Fieberepisoden der Spät-Gruppe und in 14,0% der Fieberepisoden der Früh-Gruppe auf. In der Spät-Gruppe erhielten in 73,8% der Fälle die Patienten zeitweise aufgrund der nicht selten auftretenden Mukositis eine totale parenterale Ernährung (TPN) sowie in 74,0% der Fälle in der Früh-Gruppe. Ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Blutzuckerwert ($p = 0,637$) oder der zeitweisen Gabe von TPN ($p = 1,000$) mit dem Fiebertyp konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 7).

Einen zentralvenösen Zugang hatten 100,0% der Patienten. Die Gesamtliegedauer des zentralen Zuganges lag zwischen 13,0 und 43,0 Tagen (Median 20,0) in der Spät-Gruppe und zwischen 6,0 und 98,0 Tagen (Median 21,0) in der Früh-Gruppe. Die Liegezeiten der zentralvenösen Zugänge hatten keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,375$) auf die Fieberentität (Tab. 9).

Die Gesamtfieberdauer lag pro Chemotherapiezyklus zwischen 1,0 und 15,0 Tagen (Median 2,0) in der Spät-Gruppe sowie zwischen 1,0 und 35,0 Tagen (Median 5,0) in der Früh-Gruppe. Die Patienten mit spätem Fieber wiesen signifikant kürzere Fieberepisoden auf als die Patienten mit frühem Fieber ($p < 0,001$) (Tab. 9).

Die Anzahl der neutropenen Tage lag pro Chemotherapiezyklus im Median bei 7,0 Tagen (Range 3,0 – 21,0) in der Spät-Gruppe und bei 12,0 Tagen (Range 1,0 – 73,0) in der Früh-Gruppe. Die Patienten mit spätem Fieber hatten eine signifikant kürzere Neutropeniephase als die Patienten mit frühem Fieber ($p = 0,016$) (Tab.9).

In der Spät-Gruppe waren 47,6% der Fieberepisoden der Niedrigrisikogruppe und 52,4% der Hochrisikogruppe zuzuordnen. In der Früh-Gruppe gehörten 28,5% der Fieberepisoden der Niedrigrisikogruppe und 71,5% der Hochrisikogruppe an. Es zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Risikogruppe und der Fieberentität ($p = 0,019$). Das Regenerationsfieber trat in der Niedrigrisikogruppe mit 23,0% der Patienten signifikant häufiger auf als in der Hochrisikogruppe mit 11,6% der Patienten ($OR = 2,280$; $p = 0,016$) (Abb. 6 und Tab. 7). Die Niedrigrisikogruppe mit kurzen Neutropeniezeiten stellte auch in der multivariaten Analyse ein signifikantes Merkmal bzw. Risikofaktor für das Auftreten von Regenerationsfieber dar ($OR = 2,652$; $p = 0,006$) (Tab. 8).

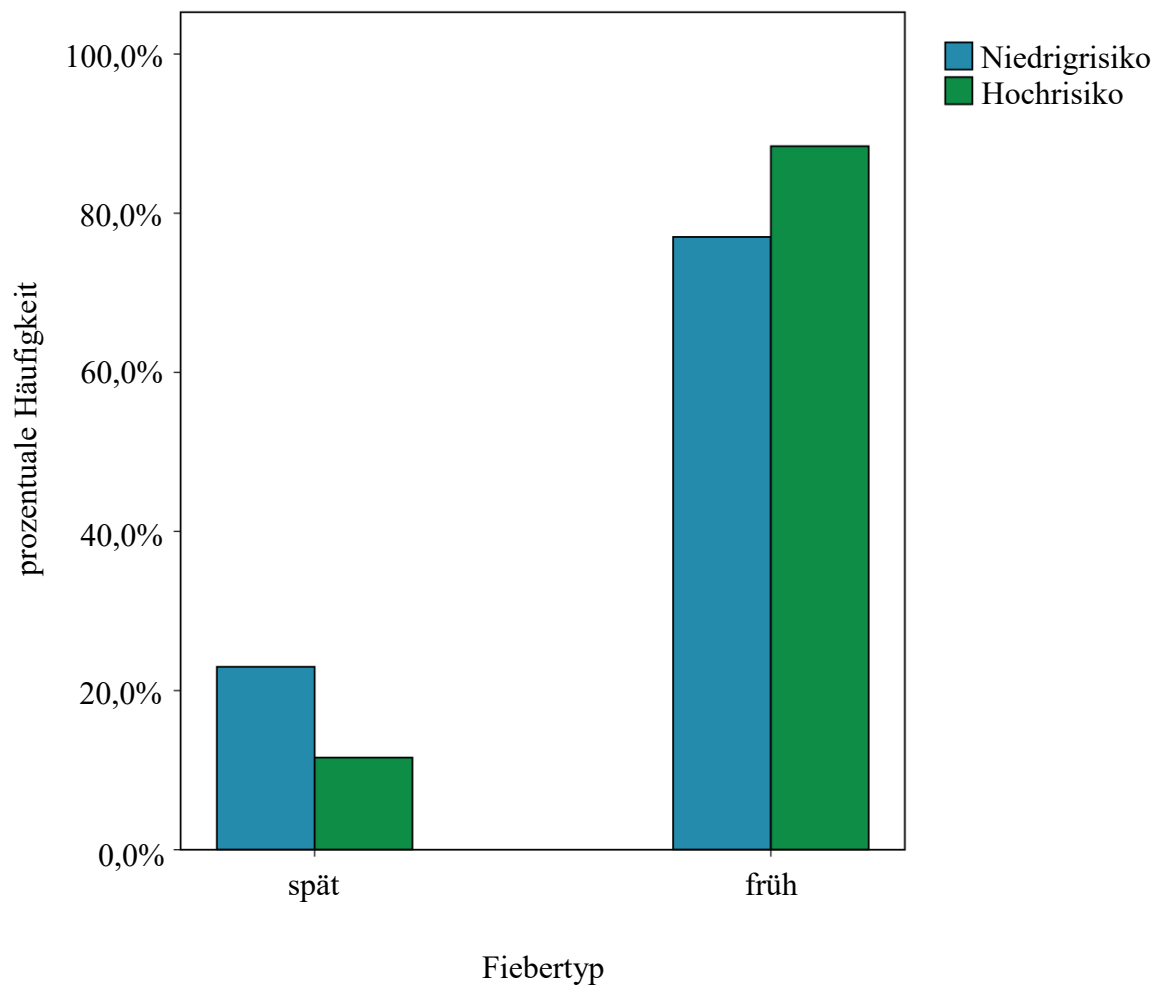


Abbildung 6: Verteilung der Fiebertypen in den Risikogruppen

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Fieberentität ($p = 0,019$) ist nachweisbar. Patienten in der Niedrigrisikogruppe entwickelten 2,28 mal häufiger Regenerationsfieber als Patienten in der Hochrisikogruppe ($OR = 2,280$; $p = 0,016$).

3.2.2 Ätiologie der febrilen Episoden

Zwanzig der 42 (47,6%) Fieberepisoden in der Spät-Gruppe sowie 83 der 235 (35,3%) Fieberepisoden in der Früh-Gruppe blieben ohne Nachweis einer Infektion und wurden somit dem FUO zugeordnet. In der Regenerationsfiebergruppe traten 12,3% mehr FUO auf als in der frühen Fiebergruppe.

In der Spät-Gruppe traten insgesamt 23 Infektionen (52,4%) auf, wobei es sich um 10 mikrobiologisch und 13 klinisch definierte Infektionen handelte. Bei den frühen Fieberepisoden dominierten die infektiösen Ursachen mit einer zwei Drittel (64,7%)

Mehrheit. In der Früh-Gruppe traten 118 MDI und 69 CDI auf, wobei in 35 Fieberepisoden eine mikrobiologische und eine klinische Infektion gleichzeitig zu verzeichnen waren. Das zeitgleiche Auftreten einer mikrobiologischen wie auch klinischen Infektion als Fieberursache war signifikant häufiger in der Früh-Gruppe zu beobachten ($p = 0,024$).

Ein Zusammenhang zwischen klinisch definierten Infektionen sowie der Fieberentität ließ sich nachweisen ($p = 0,040$). Die klinisch definierten Infektionen traten in der Spät-Gruppe signifikant häufiger auf als in der Früh-Gruppe ($OR = 2,365$; $p = 0,027$) (Tab. 7). In der multivariaten Analyse konnte die CDI als Merkmal für das Regenerationsfieber bestätigt werden ($OR = 2,731$; $p = 0,014$) (Tab. 8).

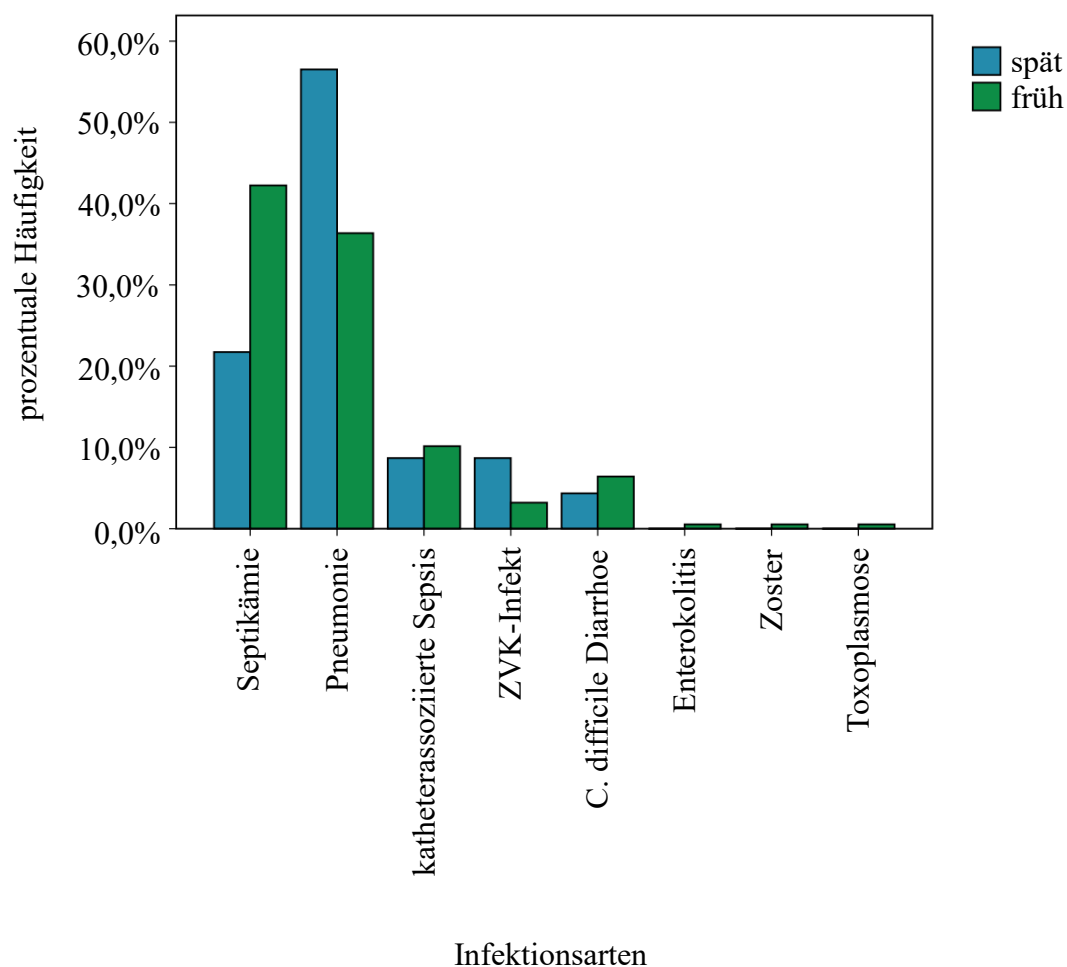


Abbildung 7: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 210 Infektionen in beiden Fiebergruppen

Signifikante Unterschiede im Auftreten der Infektionsarten waren nicht nachweisbar. Tendenziell aber traten in der Spät-Gruppe mehr Pneumonien ($OR = 2,275$; $p = 0,066$) und in der Früh-Gruppe mehr Septikämien ($OR = 0,380$; $p = 0,066$) auf.

ZVK – zentraler Venenkatheter; C. diff. – Clostridium difficile.

Die überwiegenden infektiösen Fieberursachen in beiden Gruppen waren die Septikämien mit 21,7% in der Spät- und 42,2% in der Früh-Gruppe sowie die Pneumonien mit 56,5% in der Spät- und 36,4% in der Früh-Gruppe. Die katheterassoziierte Sepsis, der ZVK-Infekt, die *C. difficile* Diarrhoe, die Enterokolitis, der Herpes Zoster und die Toxoplasmose traten seltener in beiden Fiebergruppen auf (Abb. 7 und Tab. 7).

Im Rahmen der Septikämien wurden Blutkulturen untersucht. Gram-positive Bakterien wurden in beiden Fiebergruppen häufiger isoliert als gram-negative Bakterien. In der Früh-Gruppe waren gram-negative und gram-positive Erreger gleichzeitig in einer Blutkultur vorhanden. *Candida*-Pilze wurden in 2,9% der Fälle mit frühen Fieberepisoden detektiert. In der Spät-Gruppe traten keine pilzbedingten Septikämien auf (Tab. 7).

3.2.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe

In 34,0% der frühen Fieberepisoden und in 35,7% der späten Fieberepisoden wurde während der Phase der Knochenmarksuppression eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol durchgeführt. Eine antibiotische Prophylaxe erhielten etwa die Hälfte aller Patienten in beiden Fieber-Gruppen: spät 54,8% vs. früh 56,6%. Mehr als zwei Drittel aller Erkrankten bekamen während der neutropenen Episode eine prophylaktische Antimykose: spät 69,0% vs. früh 77,4%. Eine antivirale Prophylaxe erfolgte in 26,2% der späten Fieberepisoden und in 27,7% der frühen Fieberepisoden. Die prophylaktische Gabe von Antiinfektiva hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Fieberentität (Tab. 7).

3.2.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren

Bei Aufnahme zeigten sich in der Spät-Gruppe im Median Thrombozytenwerte von 177.500/ μ l (Range 9.000 – 741.000) und in der Früh-Gruppe von 162.000/ μ l (Range 7.000 – 993.000). Initial erniedrigte Thrombozytenwerte unter 75.000/ μ l traten bei etwa einem Viertel aller Fieberepisoden in beiden Gruppen auf. Thrombozytenwerte unter 50.000/ μ l wiesen 21,4% der späten und 19,1% der frühen Fieberepisoden auf.

Die medianen Hämoglobinwerte von 6,6 mmol/l (Range 3,6 – 10,5) in der Spät-Gruppe waren bei stationärer Aufnahme ähnlich wie in der Früh-Gruppe mit 6,7 mmol/l (Range 3,3 – 10,0).

Einen Hämoglobinwert unter 7,0 mmol/l vor Chemotherapiebeginn wiesen 59,5% der späten und 61,7% der frühen Fieberepisoden auf. Ein Hämoglobinwert unter 6,0 mmol/l trat in 28,6% der späten und in 25,1% der frühen Fieberepisoden auf.

Die Thrombozytenwerte ($p = 0,370$) sowie ein erniedrigter Hämoglobinwert ($p = 0,724$) vor Therapiestart stellten keinen prädiktiven Faktor für den Fiebertyp dar. Auch Thrombozytopenien unterhalb von 75.000/ μ l bzw. 50.000/ μ l sowie Anämien unter 7,0 mmol/l bzw. 6,0 mmol/l wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Fieberentität auf (Tab. 7 und 9).

Bei der Untersuchung der CRP-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zeigte sich, dass diese bei Aufnahme, am ersten Tag der Neutropenie und am Tag der Regeneration in beiden Fiebergruppen ähnlich verteilt waren (Tab. 9). In der Spät-Gruppe lagen die medianen CRP-Werte am ersten Fiebertag bei 43,4 mg/l (Range 4,6 mg/l – 354,0 mg/l) und in der Früh-Gruppe bei 26,4 mg/l (Range 1,0 mg/l – 463,0 mg/l). Die CRP-Werte am ersten Fiebertag waren in der Spät-Gruppe signifikant höher als in der Früh-Gruppe ($p = 0,003$).

Die Albuminwerte waren zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme sowie am ersten febrilen Tag in beiden Fiebergruppen ähnlich und wiesen keine signifikanten Unterschiede auf. Als Prognosefaktor für den Fiebertyp spielten sie keine wesentliche Rolle (Tab. 9).

3.3 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe bei den AML-Patienten

Mögliche Risikofaktoren und Merkmale für das Auftreten von Regenerationsfieber bei den AML-Patienten wurden im Vergleich beider Fiebergruppen untersucht. Diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt (Tab. 10).

Tabelle 10: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers der AML-Patienten

Risikofaktor / Merkmal	n (%)	Spät n (%) n = 20	Früh n (%) n = 135	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Geschlecht							
Weiblich	70 (45,2)	12 (60,0)	58 (43,0)				
Männlich*	85 (54,8)	8 (40,0)	77 (57,0)	0,228	1,991	0,765-5,187	0,158
Altersgruppe							
≤ 60 Jahre	75 (48,4)	8 (40,0)	67 (49,6)				
> 60 Jahre*	80 (51,6)	12 (60,0)	68 (50,4)	0,478	0,677	0,260-1,760	0,423
TPN							
Ja	115 (74,2)	18 (90,0)	97 (71,9)				
Nein*	40 (25,8)	2 (10,0)	38 (28,1)	0,103	3,526	0,780-15,932	0,102
BZ							
≤ 10 mmol/l	132 (85,2)	18 (90,0)	114 (84,4)				
> 10 mmol/l*	23 (14,8)	2 (10,0)	21 (15,6)	0,637	1,658	0,358-7,681	0,518
Therapiegruppe							
Induktion	88 (56,8)	14 (70,0)	74 (54,8)				
Konsolidierung	67 (43,2)	6 (30,0)	61 (45,2)	0,234	1,923	0,697-5,306	0,206
Risikogruppe							
≤ 6 Tage	3 (1,9)	(0) 0,0	3 (2,2)				
> 6 Tage*	152 (98,1)	(20) 100,0	132 (97,8)	1,000	--	--	--
Prophylaxe							
PCP	24 (15,5)	2 (10,0)	22 (16,3)	0,741	0,571	0,124-2,637	0,473
Antibiotisch	101 (65,2)	13 (65,0)	88 (65,2)	1,000	0,992	0,371-2,655	0,987
Antimykotisch	154 (99,4)	20 (100,0)	134 (99,3)	1,000	--	--	--
Antiviral	47 (30,3)	8 (40,0)	39 (28,9)	0,310	1,641	0,623-4,324	0,361
Infektionstypen							
CDI	30 (19,4)	8 (40,0)	22 (16,3)	0,028[#]	3,424	1,254-9,350	0,016[#]
MDI	52 (33,5)	3 (15,0)	49 (36,3)	0,076	0,310	0,086-1,110	0,072
MDI+CDI	23 (14,8)	0 (0,0)	23 (17,0)	0,045[#]	--	--	--
FUO	50 (32,3)	9 (45,0)	41 (30,4)	0,207	1,876	0,722-4,871	0,196

Risikofaktor / Merkmal	n (%)	Spät n (%) n = 20	Früh n (%) n = 135	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Infektionsarten	128 (100,0)	11 (100,0)	117 (100,0)				
Septikämie	51 (39,8)	2 (18,2)	49 (41,9)	0,198	0,380	0,064-1,491	0,143
Pneumonie	53 (41,4)	8 (72,7)	45 (38,5)	0,050[#]	4,267	1,075-16,929	0,039[#]
ZVK-Infekt	4 (3,1)	0 (0,0)	4 (3,4)	1,000	--	--	--
Katheterass. Sepsis	12 (9,4)	1 (9,1)	11 (9,4)	1,000	0,964	0,113-8,251	0,973
C.diff.Diarrhoe	7 (5,5)	0 (0,0)	7 (6,0)	1,000	--	--	--
Toxoplasmose	1 (0,8)	0 (0,0)	1 (0,9)	1,000	--	--	--
Septikämiegenese	63 (100,0)	3 (100,0)	60 (100,0)				
Gram-positiv	44 (69,9)	2 (66,7)	42 (70,0)	1,000	0,857	0,073-10,064	0,902
Gram-negativ	14 (22,2)	1 (33,3)	13 (21,7)	0,536	1,808	0,152-21,538	0,640
Gram-positiv + -negativ	5 (7,9)	0 (0,0)	5 (8,3)	1,000	--	--	--
Aufnahmelabor							
Thrombozyten							
≤ 75.000/μl	66 (42,6)	11 (55,0)	55 (40,7)				
> 75.000/μl*	89 (57,4)	9 (45,0)	80 (59,3)	0,238	1,778	0,691-4,576	0,233
Thrombozyten							
≤ 50.000/μl	51 (32,9)	9 (45,0)	42 (31,1)				
> 50.000/μl*	104 (67,1)	11 (55,0)	93 (68,9)	0,307	1,812	0,698-4,700	0,222
Hämoglobin							
≤ 7,0 mmol/l	123 (79,4)	18 (90,0)	105 (77,8)				
> 7,0 mmol/l*	32 (20,6)	2 (10,0)	30 (22,2)	0,253	2,571	0,565-11,712	0,222
Hämoglobin							
≤ 6,0 mmol/l	65 (41,9)	12 (60,0)	53 (39,3)				
> 6,0 mmol/l*	90 (58,1)	8 (40,0)	82 (60,7)	0,093	2,321	0,890-6,055	0,085

^a Chi-Quadrat-Test (X²) oder Exakter Test nach Fisher. ^b p-Wert nach Wald in univariaten Analyse.

* Referenzkategorie. [#] signifikanter p-Wert.

n – Anzahl; OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; TPN – totale parenterale Ernährung; BZ – Blutzucker; PCP – Pneumocystis carinii Pneumonie; CDI – klinisch definierte Infektion; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; FUO – Fieber unklarer Genese; ZVK – zentraler Venenkatheter; C. diff. – Clostridium difficile.

Die quantitativen Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber bei den AML-Patienten wurden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (Tab. 11).

Tabelle 11: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber der AML-Patienten

Median (Range)	Spät-Gruppe n = 20	Früh-Gruppe n = 135	p-Werte ^a
Alter	66 (24-76)	61 (18-78)	0,254
ZVK-Gesamtliegedauer in Tagen	24,5 (13,0-33,0)	25,0 (8,0-98,0)	0,518
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	29,0 (14,0-63,0)	29,0 (19,0-104,0)	0,646
Gesamtfieberdauer in Tagen	2,0 (1,0-9,0)	6,0 (1,0-35,0)	< 0,001 [#]
Neutropeniedauer in Tagen	16,5 (7,0-21,0)	18,0 (5,0-73,0)	0,112
CRP-Werte in mg/l			
Bei Aufnahme	9,8 (1,0-277,0)	8,5 (1,0-567,0)	0,745
An d1 Fieber	54,1 (4,6-354,0)	34,0 (2,5-463,0)	0,094
An d1 Neutropenie	21,7 (1,2-403,0)	16,9 (1,0-362,0)	0,529
An d1 der Regeneration	110,1 (16,5-374,0)	89,0 (2,7-402,0)	0,360
Laborwerte bei Aufnahme			
Thrombozyten (/µl)	64.000 (9.000-264.000)	97.000 (7.000-993.000)	0,314
Hämoglobin (mmol/l)	5,9 (3,6-7,3)	6,2 (3,3-8,3)	0,219
Mediane Albumin-Werte in g/l			
Bei Aufnahme	33,9 (25,2-43,3)	34,2 (17,1-45,3)	0,700
An d1 Fieber	27,5 (19,5-36,5)	30,5 (16,6-40,5)	0,069

^a U-Test nach Mann und Whitney.

[#] Signifikante Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber.

ZVK – zentraler Venenkatheter; CRP – C-reaktives Protein; d1 – Tag 1.

3.3.1 Charakteristika und Risikofaktoren

Es wurden 155 Fieberepisoden von Patienten mit akuter myeloischer Leukämie (85 männlich, 70 weiblich) im Alter von 18 bis 78 Jahren (Median 61,0) chemotherapeutisch behandelt. Die 20 Patienten (12,9%) mit Regenerationsfieber waren im Median 66,0 Jahre alt (Range 24,0 – 76,0) und die 135 Erkrankten (87,1%) in der Früh-Gruppe hatten ein medianes Alter von 61,0 Jahren (Range 18,0 – 78,0). Die mediane Krankenhausaufenthaltsdauer aller AML-Patienten lag bei 29,0 Tagen (Range 14,0 – 104,0). In der Spät-Gruppe lag die Spannweite der Aufenthaltsdauer zwischen 14 und 63 Tagen und in der Früh-Gruppe

zwischen 19 und 104 Tagen. Das Alter ($p = 0,254$) und die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,646$) zeigten keine signifikanten Unterschiede in beiden Fiebertypen (Tab. 11).

Von den insgesamt 70 Fieberepisoden der weiblichen AML-Patientinnen waren 17,1% spätes Fieber und 82,9% frühes Fieber. Unter den 85 Fieberepisoden der männlichen Patienten trat das späte Fieber mit 9,4% Episoden seltener auf als das frühe Fieber mit 90,6% Episoden im Vergleich zu den Frauen. Diese wiesen häufiger Regenerationsfieber (60,0%) auf als die Männer (40,0%), während die Männer häufiger frühes Fieber (57,0%) entwickelten als die Frauen (43,0%). Zwischen dem Geschlecht und der Fieberentität zeigte sich bei den AML-Patienten kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,228$). Dennoch entwickelten die weiblichen AML-Patientinnen etwa 2 mal häufiger spätes Fieber als die männlichen AML-Patienten, aber ohne statistische Signifikanz ($OR = 1,991$; $p = 0,158$) (Tab. 10).

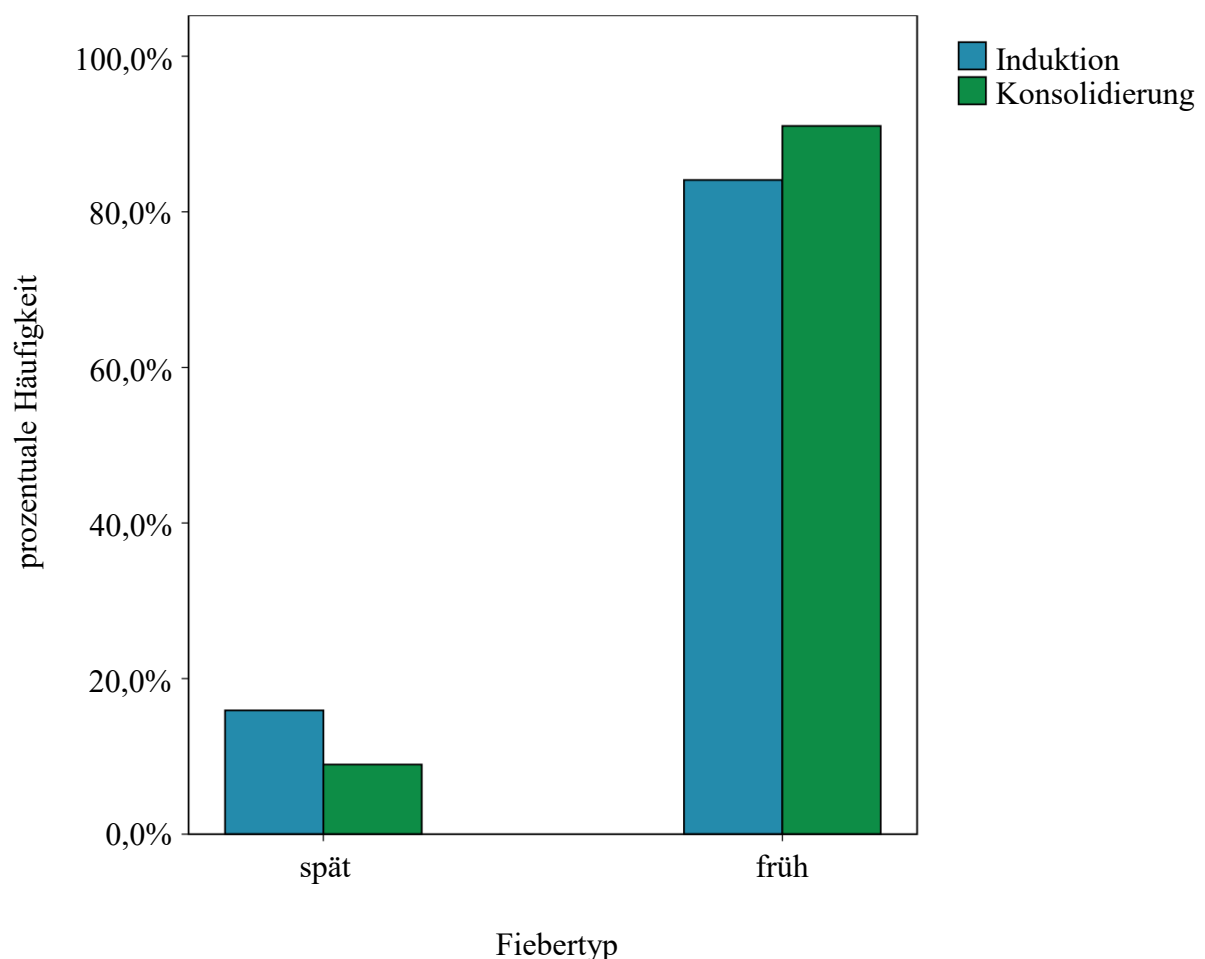


Abbildung 8: Verteilung der Fieberentitäten in den Therapiegruppen

Zwischen den Therapien und den beiden Fiebertypen besteht kein signifikanter Zusammenhang ($p = 0,234$).

Unter den applizierten Chemotherapien befanden sich 88 Induktionstherapien (14 spät, 74 früh) und 67 Konsolidierungstherapien (6 spät, 61 früh). Die Patienten mit Induktionstherapien entwickelten in 15,9% der Fälle spätes Fieber und die Patienten mit Konsolidierungen in 9,0% der Fälle. In der Spät-Gruppe erhielten 70,0% der Patienten eine Induktionstherapie und 30,0% eine Konsolidierungstherapie, während in der Früh-Gruppe die Patienten mit Induktionen 54,8% und die Patienten mit Konsolidierungen 45,2% ausmachten (Abb. 8). Die Art der Chemotherapie hatte keinen signifikanten Einfluss ($p = 0,234$) auf den Fiebertyp (Tab. 10).

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel von mehr als 10,0 mmol/l trat bei 10,0% der Patienten in der Spät-Gruppe und bei 15,6% der Patienten in der Früh-Gruppe auf und zeigte keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Fiebertyp ($p = 0,637$). In beiden Gruppen erhielten die Mehrzahl der Erkrankten unter der Chemotherapie eine totale parenterale Ernährung (90,0% spät vs. 71,9% früh). Von allen Patienten, die eine totale parenterale Ernährung erhielten, entwickelten 15,7% spätes Fieber, während es 5,0% aller Patienten ohne TPN waren. Die Tendenz unter der TPN-Gabe Regenerationsfieber zu entwickeln war 3,5 mal höher als ohne TPN, wobei eine Signifikanz sich nicht nachweisen ließ (OR = 3,526; $p = 0,102$) (Tab. 10).

Die mediane Liegedauer des zentralvenösen Zuganges betrug in der Spät-Gruppe 24,5 Tage (Range 13,0 – 33,0) und in der Früh-Gruppe 25,0 Tage (Range 8,0 – 98,0). Die Gesamtliegedauer des zentralvenösen Zuganges ($p = 0,518$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung des späten Fiebers (Tab. 11).

Die Gesamtfieberdauer war in der Spät-Gruppe mit 2,0 Tagen im Median (Range 1,0 – 9,0) kürzer als in der Früh-Gruppe mit 6,0 Tagen (Range 1,0 – 35,0) und stellte ein signifikantes Merkmal des Regenerationsfiebers in der AML-Gruppe ($p < 0,001$) dar (Tab. 11).

Die Phase der Neutropenie dauerte im Median 16,5 Tage (Range 7,0 – 21,0) bei den Patienten mit Regenerationsfieber und 18,0 Tage (Range 5,0 – 73,0) bei den Patienten mit frühem Fieber. Alle Patienten in der Spät-Gruppe und 97,8% der Patienten in der Früh-Gruppe konnten der Hochrisikogruppe zugeordnet werden. Die übrigen 2,2% der Patienten in der Früh-Gruppe waren in der Niedrigrisikogruppe. Die Neutropeniedauer ($p = 0,112$) und die daraus resultierende Risikogruppe ($p = 1,000$) stellten keine signifikanten Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber dar (Tab. 10 und 11).

3.3.2 Ätiologie der febrilen Episoden

In der Spät-Gruppe blieben 45,0% der Fieberepisoden ohne Nachweis einer Infektion (FUO), während es in der Früh-Gruppe 30,4% waren. Eine mikrobiologische Infektion war mit 36,6% in der Früh-Gruppe tendenziell ($p = 0,076$) häufiger Ursache für das Fieber als in der Spät-Gruppe mit 15,0%. Die Verteilung der CDI in den Fiebertypen wies einen signifikanten Zusammenhang auf ($p = 0,028$). Eine klinisch definierte Infektion trat in der Spät-Gruppe mit 40,0% signifikant häufiger auf als in der Früh-Gruppe mit 16,3% ($OR = 3,424$; $p = 0,016$). Eine mikrobiologische und klinische Infektion gleichzeitig waren in 17,0% der Fälle in der Früh-Gruppe nachweisbar und bei keinem Patienten in der Spät-Gruppe ($p = 0,045$) (Tab. 10).

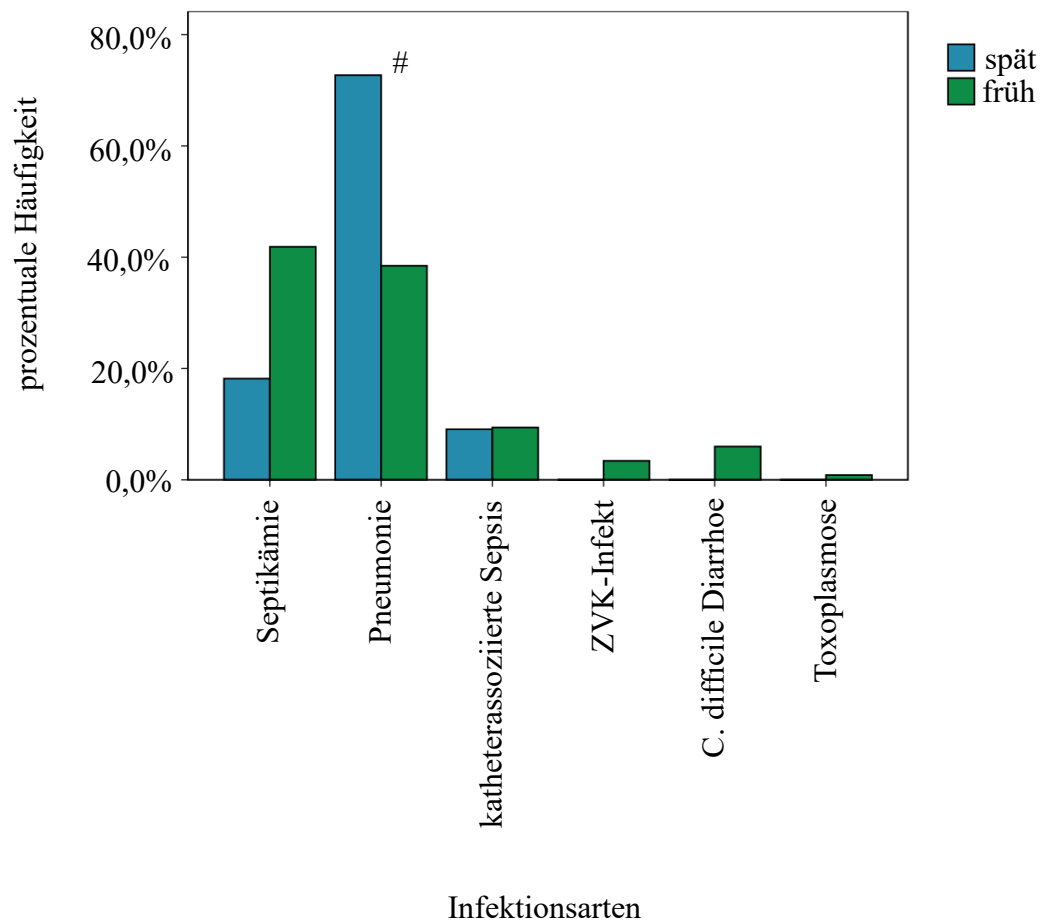


Abbildung 9: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 128 Infektionen der AML-Patienten in beiden Fiebergruppen

[#] Signifikanter Zusammenhang zwischen der Pneumonie und dem Fiebertyp ($p = 0,050$) mit häufigerem Auftreten der Pneumonien in der Spät-Gruppe im Vergleich zur Früh-Gruppe ($OR = 4,267$; $p = 0,039$).

C. difficile – Clostridium difficile; ZVK – zentraler Venenkatheter.

In beiden Fiebergruppen waren Pneumonien und Septikämien die häufigsten infektiösen Ursachen für das Auftreten von febrilen Temperaturen (Abb.10). Pneumonien traten mit 72,7% in der Spät-Gruppe signifikant öfter auf (OR = 4,267; p = 0,039) als in der Früh-Gruppe mit 38,5%. Septikämien waren die Fieberursache in 18,2% der späten und in 41,9% der frühen Fieberepisoden. Katheterassoziierte Septikämien, ZVK-Infekte, *Clostridium difficile* Diarrhoen und die Toxoplasmose waren seltener nachgewiesene febrile Ursachen (Abb. 9 und Tab. 10).

Die Septikämie war eine häufige Ursache für Fieber. Gram-positive Bakterien wurden in 66,7% der Fälle in der Spät- und in 70,0% der Fälle in der Früh-Gruppe in den Blutkulturen nachgewiesen. Gram-negative Erreger konnten bei 33,3% der Patienten mit spätem Fieber und bei 21,7% der Patienten mit frühem Fieber detektiert werden. Gleichzeitig gram-positive und gram-negative Keime in einer Blutkultur wurden in 8,3% der Fälle in der Früh-Gruppe und in keinem Fall der Spät-Gruppe nachgewiesen. Ein Zusammenhang zwischen der Septikämiegenese und der Fieberentität konnte nicht nachgewiesen werden (Tab. 10).

3.3.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe

Insgesamt 16,3% der AML-Patienten mit frühem und 10,0% der AML-Patienten mit spätem Fieber erhielten eine PCP-Prophylaxe mit Cotrimoxazol während der Neutropenie. Die Gabe einer antibiotischen Prophylaxe erfolgte bei etwa zwei Drittel aller Patienten in beiden Gruppen. Alle Erkrankten in der Spät-Gruppe und 99,3% der Patienten in der Früh-Gruppe erhielten während der neutropenen Episode eine prophylaktische Antimykose. Eine antivirale Prophylaxe wurde bei 40,0% der Patienten in der Spät-Gruppe und bei 28,9% der Patienten in der Früh-Gruppe verabreicht. Die prophylaktische Gabe der Antiinfektiva hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Fieberentität (Tab. 10).

3.3.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren

Die Thrombozytenwerte lagen bei den AML-Patienten in der Spät-Gruppe im Median bei 64.000/ μ l (Range 9.000 – 264.000) und in der Früh-Gruppe bei 97.000/ μ l (Range 7.000 – 993.000). Thrombozyten unter 75.000/ μ l traten in der Spät-Gruppe mit 55,0% und in der Früh-Gruppe mit 40,7% auf.

Die Hämoglobinwerte lagen bei stationärer Aufnahme im Median bei 5,9 mmol/l (Range 3,6 – 7,3) in der Spät-Gruppe und bei 6,2 mmol/l (Range 3,3 – 8,3) in der Früh-Gruppe. Einen Hämoglobinwert unter 7,0 mmol/l wiesen 90,0% der Patienten in der Spät-Gruppe und 77,8% der Patienten in der Früh-Gruppe auf. In der Spät-Gruppe hatten 60,0% der Patienten Hämoglobinwerte unter 6,0 mmol/l und in der Früh-Gruppe 39,3% der Patienten. Erniedrigte Thrombozytenwerte ($p = 0,314$) und Hämoglobinwerte ($p = 0,219$) bei Aufnahme stellten keine signifikanten prädiktiven Faktoren für Regenerationsfieber dar. Dennoch entwickelten Patienten mit einer initialen Anämie unter 6,0 mmol/l tendenziell etwas häufiger spätes Fieber als Patienten mit einer weniger ausgeprägten Anämie ($OR = 2,321$; $p = 0,085$) (Tab. 10 und 11).

Bei der Untersuchung der CRP-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zeigte sich, dass diese bei Aufnahme im Krankenhaus, am ersten Tag der Neutropenie und der Regeneration von der Knochenmarksuppression in beiden Gruppen ähnlich hoch waren.

In der Spät-Gruppe lagen die medianen CRP-Werte am ersten Fiebertag bei 54,1 mg/l (Range 4,6 mg/l – 354,0 mg/l) und in der Früh-Gruppe bei 34,0 mg/l (Range 2,5 mg/l – 463,0 mg/l). Die CRP-Werte am ersten Fiebertag waren in der Spät-Gruppe tendenziell höher als in der Früh-Gruppe ($p = 0,094$) (Tab. 11).

Die am Aufnahmetag gemessenen Albuminwerte waren in beiden Fiebergruppen ohne signifikante Unterschiede ($p = 0,700$). Die medianen Albuminwerte am ersten Fiebertag betrugen 27,5 g/l in der Spät-Gruppe und 30,5 g/l in der Früh-Gruppe. Es zeigte sich eine Tendenz ($p = 0,069$) zu niedrigeren Albuminwerten in der Spät-Gruppe als in der Früh-Gruppe am ersten Fiebertag (Tab. 11).

3.4 Untersuchung der Früh-Gruppe versus Spät-Gruppe bei den MM-Patienten

Mögliche Risikofaktoren und Merkmale für das Auftreten von Regenerationsfieber bei den MM-Patienten wurden im Vergleich beider Fiebergruppen untersucht. Diese sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt (Tab. 12).

Tabelle 12: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers der MM-Patienten

Risikofaktor / Merkmal	n (%)	Spät n (%) n = 22	Früh n (%) n = 100	p-Werte (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Geschlecht							
Weiblich	51 (41,8)	13 (59,1)	38 (38,0)				
Männlich*	71 (58,2)	9 (40,9)	62 (62,0)	0,094	2,357	0,920-6,039	0,074
Altersgruppe							
≤ 60 Jahre	77 (63,1)	15 (68,2)	62 (62,0)				
> 60 Jahre*	45 (36,9)	7 (31,8)	38 (38,0)	0,635	1,313	0,491-3,513	0,587
TPN							
Ja	90 (73,8)	13 (59,1)	77 (77,0)				
Nein*	32 (26,2)	9 (40,9)	23 (23,0)	0,108	0,431	0,164-1,137	0,089
BZ							
≤ 10 mmol/l	105 (86,1)	17 (77,3)	88 (88,0)				
> 10 mmol/l*	17 (13,9)	5 (22,7)	12 (12,0)	0,189	0,464	0,145-1,487	0,196
Therapiegruppe							
IEV	32 (26,2)	8 (36,4)	24 (24,0)				
ASZT*	90 (73,8)	14 (63,6)	76 (76,0)	0,285	1,810	0,677-4,833	0,237
Risikogruppe							
≤ 6 Tage	84 (68,9)	20 (90,9)	64 (64,0)				
> 6 Tage*	38 (31,1)	2 (9,1)	36 (36,0)	0,020[#]	5,625	1,243-25,458	0,025[#]
Prophylaxe							
PCP	71 (58,2)	13 (59,1)	58 (58,0)	1,000	1,046	0,409-2,673	0,925
Antibiotisch	55 (45,1)	10 (45,5)	45 (45,0)	1,000	1,019	0,403-2,574	0,969
Antimykotisch	57 (46,7)	9 (40,9)	48 (48,0)	0,640	0,750	0,294-1,912	0,547
Antiviral	29 (23,8)	3 (13,6)	26 (26,0)	0,277	0,449	0,123-1,644	0,227
Infektionstypen							
CDI	16 (13,1)	4 (18,2)	12 (12,0)	0,486	1,630	0,472-5,631	0,440
MDI	40 (32,8)	6 (27,3)	34 (34,0)	0,623	0,728	0,261-2,030	0,544
MDI+CDI	13 (10,7)	1 (4,5)	12 (12,0)	0,459	0,349	0,043-2,837	0,325
FUO	53 (43,4)	11 (50,0)	42 (42,0)	0,635	1,381	0,547-3,484	0,494

Risikofaktor / Merkmal	n (%)	Spät n (%) n = 22	Früh n (%) n = 100	p-Werte (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Infektionsarten	82 (100,0)	12 (100,0)	70 (100,0)				
Septikämie	33 (40,2)	3 (25,0)	30 (42,9)	0,344	0,444	0,111-1,784	0,253
Pneumonie	28 (34,1)	5 (41,7)	23 (32,9)	0,533	1,460	0,418-5,101	0,554
ZVK-Infekt	4 (4,9)	2 (16,7)	2 (2,9)	0,100	6,800	0,859-53,852	0,069
Katheterass.							
Sepsis	9 (11,0)	1 (8,3)	8 (11,4)	1,000	0,705	0,080-6,205	0,752
C.diff.Diarrhoe	6 (7,3)	1 (8,3)	5 (7,1)	1,000	1,182	0,126-11,102	0,884
Zoster	1 (1,2)	0 (0,0)	1 (1,4)	1,000	--	--	--
Enterokolitis	1 (1,4)	0 (0,0)	1 (1,4)	1,000	--	--	--
Septikämiegenese	42 (100,0)	4 (100)	38 (100,0)				
Gram-positiv	28 (66,8)	3 (75,0)	25 (65,8)	1,000	1,560	0,147-16,527	0,712
Gram-negativ	8 (19,0)	1 (25,0)	7 (18,4)	1,000	1,476	0,133-16,390	0,751
Gram-positiv + -negativ	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (7,9)	1,000	--	--	--
Mykotisch	3 (7,1)	0 (0,0)	3 (7,9)	1,000	--	--	--
Aufnahmelabor							
Thrombozyten							
≤ 75.000/μl	6 (4,9)	1 (4,5)	5 (5,0)				
> 75.000/μl*	116 (95,1)	21 (95,5)	95 (95,0)	1,000	0,905	0,100-8,153	0,929
Thrombozyten							
≤ 50.000/μl	3 (2,5)	0 (0,0)	3 (3,0)				
> 50.000/μl*	119 (97,5)	22 (100,0)	97 (97,0)	1,000	--	--	--
Hämoglobin							
≤ 7,0 mmol/l	47 (38,5)	7 (31,8)	40 (40,0)				
> 7,0 mmol/l*	75 (61,5)	15 (68,2)	60 (60,0)	0,629	0,700	0,262-1,869	0,477
Hämoglobin							
≤ 6,0 mmol/l	6 (4,9)	0 (0,0)	6 (6,0)				
> 6,0 mmol/l*	116 (95,1)	22 (100,0)	94 (94,0)	0,590	--	--	--

^a Chi-Quadrat-Test (X²) oder Exakter Test nach Fisher. ^b p-Wert nach Wald in univariaten Analyse.

* Referenzkategorie. # signifikanter p-Wert.

n – Anzahl; OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; TPN – totale parenterale Ernährung; BZ – Blutzucker; IEV – Stammzellmobilisierung; ASZT – autologe Stammzelltransplantation; PCP – Pneumocystis carinii Pneumonie; CDI – klinisch definierte Infektion; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; FUO – Fieber unklarer Genese; ZVK – zentraler Venenkatheter; C. diff. – Clostridium difficile.

Die quantitativen Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber bei den MM-Patienten wurden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (Tab. 13).

Tabelle 13: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber der MM-Patienten

Median (Range)	Spät-Gruppe n = 22	Früh-Gruppe n = 100	p- Werte^a
Alter	58 (43-65)	58,5 (32-73)	0,782
ZVK-Gesamtliegedauer in Tagen	16,0 (13,0-43,0)	17,0 (6,0-44,0)	0,941
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	18,5 (14,0-46,0)	19,0 (12,0-46,0)	0,657
Gesamtfieberdauer in Tagen	2,0 (1,0-15,0)	4,0 (1,0-30,0)	0,033[#]
Neutropeniedauer in Tagen	5,0 (3,0-8,0)	6,0 (1,0-21,0)	0,025[#]
Mediane CRP-Werte in mg/l			
Bei Aufnahme	2,8 (1,0-10,9)	2,8 (1,0-200,0)	0,522
An d1 Fieber	37,4 (5,0-222,0)	18,9 (1,0-119,0)	0,004[#]
An d1 Neutropenie	6,6 (1,0-38,8)	7,9 (1,0-179,0)	0,754
An d1 der Regeneration	83,8 (10,8-284,0)	75,2 (3,4-439,0)	0,876
Mediane Laborwerte bei Aufnahme			
Thrombozyten (/µl)	247.500 (62.000-741.000)	193.000 (9.000-741.000)	0,011[#]
Hämoglobin (mmol/l)	7,2 (6,1-10,5)	7,2 (5,2-10,0)	0,679
Mediane Albumin-Werte in g/l			
Bei Aufnahme	34,7 (24,8-43,4)	35,2 (18,6-48,8)	0,956
An d1 Fieber	31,0 (20,3-36,7)	31,0 (18,0-37,4)	0,567

^a U-Test nach Mann und Whitney.

[#] Signifikante Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber.

ZVK – zentraler Venenkatheter; CRP – C-reaktives Protein; d1 – Tag 1.

3.4.1 Charakteristika und Risikofaktoren

Die 122 an Multiplen Myelom erkrankten Patienten hatten in der Spät-Gruppe ein medianes Alter von 58,0 Jahren (Range 43,0 – 65,0) und in der Früh-Gruppe von 58,5 Jahren (Range 32,0 – 73,0). Die Krankenhausaufenthaltsdauer lag im Median bei 18,5 Tagen (Range 14,0 – 46,0) in der Spät-Gruppe und bei 19,0 Tagen (Range 12,0 – 46,0) in der Früh-Gruppe. Das Alter bei Aufnahme ($p = 0,782$) und die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,657$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Fieberentität (Tab. 13).

Von den insgesamt 51 weiblichen MM-Patientinnen entwickelten 25,5% spätes Fieber und 74,5% frühes Fieber. Unter den 71 männlichen Patienten traten 12,7% späte und 87,3% frühe Fieberepisoden auf. Die Frauen (59,1%) wiesen häufiger als die Männer (40,9%) Regenerationsfieber auf, während die Männer (62,0%) häufiger frühes Fieber entwickelten als die Frauen (38,0%). Das Geschlecht hatte bei den MM-Patienten keinen signifikanten Einfluss auf den Fiebertyp ($p = 0,094$), wobei das weibliche Geschlecht dennoch eine 2,4 mal größere Tendenz zur Ausbildung von Regenerationsfieber aufwies ($OR = 2,357$; $p = 0,074$) (Tab. 12).

In der Spät-Gruppe erhielten 36,4% der Patienten eine Mobilisierungstherapie zur Stammzellsammlung und 63,6% der Patienten eine Hochdosischemotherapie mit anschließender autologer Stammzellrückgabe. In der Früh-Gruppe wurde bei 24,0% der Patienten eine Stammzellapherese durchgeführt und 76,0% der Patienten erhielten eine autologe Stammzelltransplantation. Insgesamt entwickelten mehr Patienten mit Stammzellmobilisierung Regenerationsfieber als Patienten mit Stammzelltransplantation ($OR = 1,810$; $p = 0,237$). Ein signifikanter Einfluss der Therapieart auf die Fieberentität konnte nicht nachgewiesen werden ($p = 0,285$) (Tab. 12).

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel während des Krankenhausaufenthaltes lag bei 22,7% der Patienten mit spätem und bei 12,0% der Patienten mit frühem Fieber vor. Eine totale parenterale Ernährung war aufgrund einer Mukositis in der Früh-Gruppe (77,0%) tendenziell häufiger notwendig als in der Spät-Gruppe (59,1%). Der Blutzuckerwert ($p = 0,189$) und die Gabe von TPN ($p = 0,108$) wiesen keinen signifikanten Zusammenhang mit der Fieberentität in der MM-Gruppe auf (Tab. 12).

Die Verweildauer des zentralvenösen Zuganges lag im Median bei 16,0 Tagen (Range 13,0 – 43,0) in der Spät-Gruppe und bei 17,0 Tagen (Range 6,0 – 44,0) in der Früh-Gruppe. Die Gesamtliegedauer des zentralvenösen Zuganges ($p = 0,941$) hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Häufigkeit des Regenerationsfiebers (Tab. 13).

Die neutropene Episode dauerte im Median 5,0 Tage (Range 3,0 – 8,0) in der Spät- und 6,0 Tage (Range 1,0 – 21,0) in der Früh-Gruppe. Die Neutropeniedauer war in der Spät-Gruppe signifikant kürzer ($p = 0,025$).

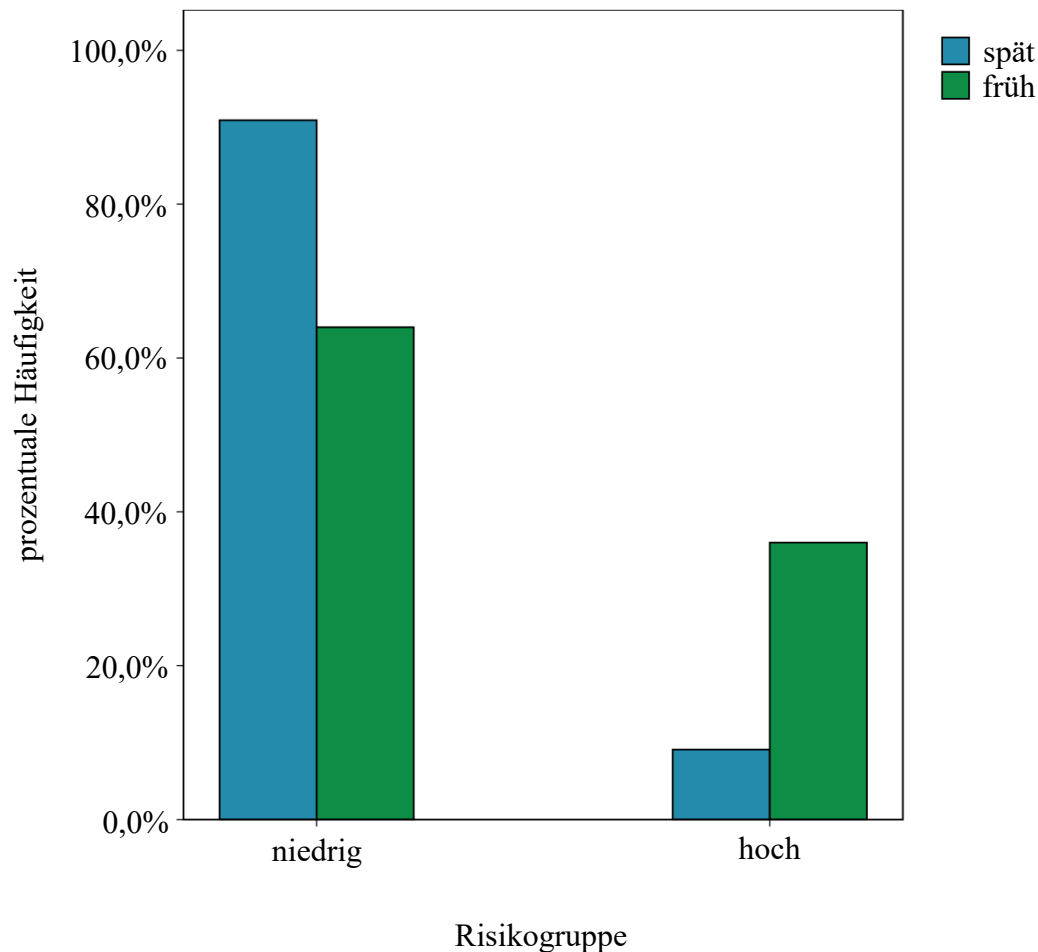


Abbildung 10: Verteilung der Risikogruppen in den Fiebertypen bei MM-Patienten

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen Risikogruppe und Fieberentität ($p = 0,020$) war nachweisbar. Patienten in der Niedrigrisikogruppe entwickelten 5,6 mal häufiger Regenerationsfieber als Patienten in der Hochrisikogruppe ($OR = 5,625$; $p = 0,025$).

90,9% der Patienten mit spätem Fieber gehörten der Niedrigrisikogruppe an und 9,1% der Hochrisikogruppe. In der Früh-Gruppe waren 64,0% der Patienten in der Niedrigrisikogruppe und 36,0% der Patienten in der Hochrisikogruppe. Es ließ sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Risikogruppen und den Fieberentitäten nachweisen ($p = 0,020$). In der Niedrigrisikogruppe entwickelten 23,8% aller MM-Patienten spätes Fieber während es in der Hochrisikogruppe 5,3% der Patienten waren. Die Patienten in der Niedrigrisikogruppe hatten ein signifikant höheres Risiko spätes Fieber zu entwickeln als die Patienten in der Hochrisikogruppe ($OR = 5,625$; $p = 0,025$) (Abb. 10, Tab. 12 und 13).

Die Gesamtfieberdauer war in der Spät-Gruppe mit einer medianen Dauer von 2,0 Tagen (Range 1,0 – 15,0) kürzer als in der Früh-Gruppe mit einer Dauer von 4,0 Tagen (Range 1,0 – 30,0). Die kurze Fieberdauer stellte ein signifikantes Charakteristikum für das Regenerationsfieber dar ($p = 0,033$) (Tab. 13).

3.4.2 Ätiologie der febrilen Episoden

Die Hälfte der 22 Fieberepisoden in der Spät-Gruppe sowie 42,0% der 100 Fieberepisoden in der Früh-Gruppe blieben ohne Nachweis einer Infektion und wurden dem FUO zugeordnet. In der Spät-Gruppe wurden insgesamt 12 Infektionen nachgewiesen, wobei es sich um 7 mikrobiologisch und 5 klinisch definierte Infektionen handelte. Von diesen Infektionen trat bei einem Patienten eine MDI und CDI parallel auf. Somit konnte in 50,0% der Fälle eine infektiöse Ursache eruiert werden. In der Früh-Gruppe traten 46 MDI und 24 CDI auf, wobei in 12 Fieberepisoden eine mikrobiologische und eine klinische Infektion gleichzeitig zu verzeichnen waren (Tab. 12).

In beiden Fiebergruppen waren die Septikämien und Pneumonien die führenden infektiösen Fieberursachen (Tab. 12 und Abb. 11). In der Spät-Gruppe entwickelten mit 41,7% mehr Patienten eine Pneumonie als in der Früh-Gruppe mit 32,9%. Die Septikämie trat dagegen in der Früh-Gruppe mit 42,9% öfter auf als in der Spät-Gruppe mit 25,0%. Einen ZVK-Infekt wiesen mit 16,7% die Patienten in der Spät-Gruppe häufiger auf als mit 2,9% in der Früh-Gruppe. Keine Infektionsart trat signifikant häufiger in einer der beiden Fiebergruppen auf.

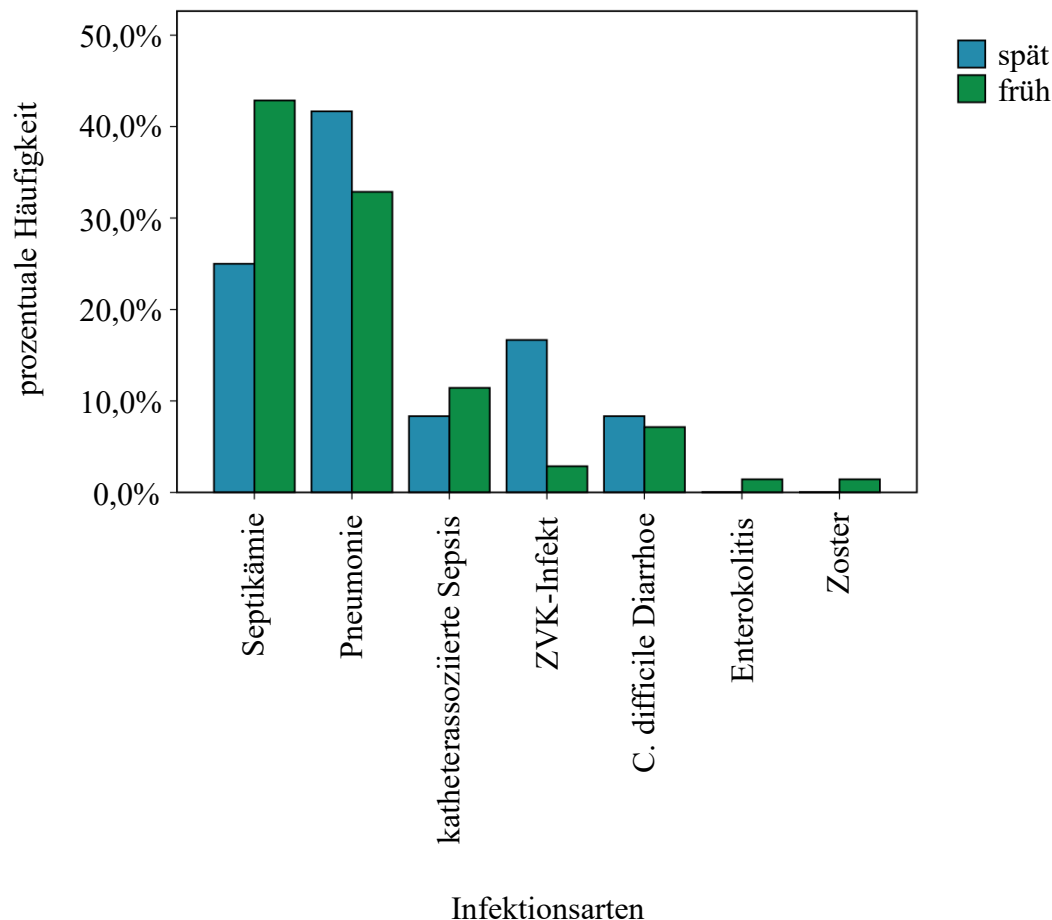


Abbildung 11: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 82 Infektionen der MM-Patienten in beiden Fiebergruppen

Signifikante Unterschiede im Auftreten der Infektionsarten waren nicht nachweisbar. Tendenziell traten aber mehr ZVK-Infekte in der Spät-Gruppe (OR = 6,800; $p = 0,069$) als in der Früh-Gruppe auf. C. difficile – Clostridium difficile; ZVK – zentraler Venenkatheter.

Im Rahmen der Septikämie konnten gram-positive Bakterien bei 75,0% der Patienten in der Spät-Gruppe und bei 65,8% der Patienten in der Früh-Gruppe in den Blutkulturen nachgewiesen werden. Gram-negative Erreger konnten in 25,0% der Fälle in der Spät-Gruppe und in 18,4% der Fälle in der Früh-Gruppe isoliert werden. Bei 7,9% der Patienten mit frühem Fieber wurde mehr als ein pathogener Keim in der Blutkultur nachgewiesen und 7,9% der Patienten entwickelten eine pilzbedingte Sepsis. Es stellten sich keine signifikanten Unterschiede im Auftreten der Keime dar (Tab. 12).

3.4.3 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe

In der Spät-Gruppe erhielten 59,1% der Patienten eine PCP-Prophylaxe, 45,5% der Patienten eine antibiotische Prophylaxe, 40,9% der Patienten eine antimykotische und 13,6% der Patienten eine antivirale Prophylaxe. In der Früh-Gruppe wurde in 58,0% der Fälle eine Prophylaxe mit Cotrimoxazol, in 45,0% der Fälle eine antibiotische, in 48,0% der Fälle eine antimykotische und in 26,0% der Fälle eine antivirale Prophylaxe während der neutropenen Phase verabreicht. Die prophylaktische Gabe von Antiinfektiva hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Fieberentität (Tab. 12).

3.4.4 Laborparameter als prädiktive Faktoren

Die Thrombozyten lagen bei den MM-Patienten mit spätem Fieber im Median bei 247.500/ μ l (Range 62.000 – 741.000) und bei den Patienten mit frühem Fieber bei 193.000/ μ l (Range 9.000 – 741.000). Die initial höher normalen Thrombozytenwerte stellten einen signifikanten prädiktiven Faktor für das Auftreten von Regenerationsfieber dar ($p = 0,011$).

Thrombozytenwerte unter 75.000/ μ l wiesen 4,5% der Patienten in der Spät-Gruppe und 5,0% der Patienten in der Früh-Gruppe auf. Thrombozytenwerte unter 50.000/ μ l wurden bei 3,0% der Patienten in der Früh-Gruppe nachgewiesen. Der Nachweis von initialen Thrombozytenzahlen unter 75.000/ μ l bzw. 50.000/ μ l hatte keine signifikante prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des zu erwartenden Fiebertyps ($p = 1,000$) (Tab. 12 und 13).

Die Hämoglobinwerte waren im Median mit 7,2 mmol/l (Range 6,1 – 10,5) in der Spät-Gruppe ähnlich wie in der Früh-Gruppe mit 7,2 mmol/l (Range 5,2 – 10,0). Einen Hämoglobinwert unter 7,0 mmol/l wiesen 31,8% der Patienten in der Spät- und 40,0% der Patienten in der Früh-Gruppe auf. Bei Aufnahme hatten 6,0% der Patienten mit frühem Fieber einen Hämoglobinwert unter 6,0 mmol/l, aber keiner der Patienten mit spätem Fieber. Die erniedrigten Hämoglobinwerte stellten keinen signifikanten Risikofaktor für die Ausbildung eines der beiden Fieberentitäten dar ($p = 0,679$) (Tab. 12 und 13).

Bei der Untersuchung der CRP-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zeigte sich bei den Patienten mit Multiplen Myelom, dass diese bei Aufnahme, am ersten Tag der Neutropenie und am Tag der Regeneration von der Knochenmarksuppression in beiden Gruppen ähnlich

hoch waren. In der Spät-Gruppe lagen die medianen CRP-Werte am ersten Fiebertag bei 37,4 mg/l (Range 5,0 mg/l – 222,0 mg/l) und in der Früh-Gruppe bei 18,9 mg/l (Range 1,0 mg/l – 119,0 mg/l). Die CRP-Werte am ersten Fiebertag waren in der Spät-Gruppe signifikant höher als in der Früh-Gruppe ($p = 0,004$) und stellten ein charakteristisches Merkmal der späten febrilen Episoden bei den MM-Patienten dar (Tab. 13).

Die medianen initialen Albuminwerte waren mit 34,7 g/l in der Spät-Gruppe ähnlich wie mit 35,2 g/l in der Früh-Gruppe und lagen im Normbereich. Am ersten Fiebertag lagen die Albuminwerte niedriger als bei Aufnahme, aber sie wiesen keine signifikanten Unterschiede in beiden Fiebergruppen auf. Das initiale Albumin ($p = 0,956$) und der Albuminwert am ersten Fiebertag ($p = 0,567$) hatten keine prädiktive Aussagekraft hinsichtlich des zu erwartenden Fiebertyps (Tab. 13).

3.5 Untersuchung der Ergebnisse innerhalb der Spät-Gruppe

3.5.1 Allgemeine Ergebnisse

In der Tabelle 14 sind die Charakteristika und die Genese der späten Fieberepisoden der 42 Patienten im Einzelnen dargestellt.

Tabelle 14: Charakteristika der Patienten mit Regenerationsfieber

Nr	Alter (J) / Geschlecht	Erkrankung; Therapie	Dauer Neutro- penie (d)	Dauer Fieber (d)	Dauer ZVK	Fieberursache	Infek- tionsart
1	76/m	AML; Ind.	12	4	17	Atypische Pneumonie; kleine noduläre Herde pulmonal	CDI
2	28/m	AML; Kons.	9	1	25	Katheterassoziierte Septikämie mit <i>Corynebacterium amycolatum</i>	MDI
3	70/w	AML; Ind.	21	3	31	flächenhaft konfluierende Infiltrate im MF/UF bds. und Pleuraerguss bds. (verstorben)	CDI
4	71/m	AML; Ind.	18	1	27	Unbekannt	FUO
5	48/m	AML; Ind.	18	3	24	Flau-fleckig interstitielles pulmonales Infiltrat mit Milchglastrübung bds. (pilztypisch)	CDI
6	59/w	AML; Ind.	12	2	21	Unbekannt	FUO
7	55/m	AML; Kons.	19	6	31	Unbekannt	FUO
8	28/w	AML; Kons.	17	2	18	Septikämie mit <i>Klebsiella pneumoniae</i>	MDI
9	75/w	AML; Ind.	18	7	32	Unbekannt	FUO
10	65/w	AML; Kons.	10	1	21	Septikämie mit <i>Staph. epidermidis</i>	MDI
11	24/w	AML; Ind.	18	2	23	Unbekannt	FUO
12	71/m	AML; Ind.	16	3	21	Unbekannt	FUO
13	67/w	AML; Ind.	16	1	33	V.a. PCP-Pneumonie	CDI
14	76/w	AML; Ind.	17	1	26	Unbekannt	FUO
15	62/w	AML; Ind.	19	1	23	Unbekannt	FUO
16	36/m	AML; Kons.	12	5	30	Pulmonale Infiltrate	CDI
17	67/w	AML; Ind.	13	1	26	Pleuropneumonie links	CDI
18	67/w	AML; Kons.	19	1	20	Unbekannt	FUO
19	36/m	AML; Ind.	16	9	28	Pleuropneumonie linkes OF	CDI
20	71/w	AML; Ind.	7	1	13	Flächenhafte pilztypische pulmonale Infiltrate bds.	CDI
21	61/w	MM; ASZT	6	1	15	Unbekannt	FUO
22	63/m	MM; ASZT	5	4	16	Unbekannt	FUO
23	43/w	MM; IEV	5	1	17	Unbekannt	FUO
24	43/w	MM; ASZT	7	1	20	Unbekannt	FUO
25	60/w	MM; ASZT	5	5	15	ZVK-Infektion mit <i>knS</i>	MDI
26	51/m	MM; ASZT	6	4	21	Unbekannt	FUO
27	58/w	MM; IEV	5	1	18	Unbekannt	FUO

Nr	Alter (J) / Geschlecht	Erkrankung; Therapie	Dauer Neutro- penie (d)	Dauer Fieber (d)	Dauer ZVK	Fieberursache	Infek- tionsart
28	64/m	MM; ASZT	6	2	20	Septikämie mit <i>Streptococcus mitis</i>	MDI
29	52/w	MM; ASZT	4	2	15	Unbekannt	FUO
30	58/m	MM; ASZT	6	3	16	ZVK-Infektion mit <i>S. aureus</i>	MDI
31	61/w	MM; IEV	4	2	13	Septikämie mit <i>Corynebacterium sp.</i>	MDI
32	64/m	MM; IEV	5	2	14	Unbekannt	FUO
33	60/w	MM; IEV	4	9	26	Katheterassoziierte Septikämie mit <i>Staphylococcus haemolyticus</i>	MDI
34	48/w	MM; IEV	4	2	14	<i>Clostridium difficile</i> Diarrhoe	MDI
35	58/w	MM; IEV	3	1	13	Unbekannt	FUO
36	60/m	MM; ASZT	5	1	18	Pilzpneumonische Infiltration pulmonal	CDI
37	53/w	MM; ASZT	6	15	43	Septikämie mit <i>Klebsiella pneumoniae</i> ; Progrediente Verschattung rechts pulmonal; V.a. Meningitis mit Klebsiellen (gram-negative Stäbchen im Liquor)	CDI+ MDI
38	53/w	MM; ASZT	5	6	16	Pilztypische herdförmige Infiltrate pulmonal	CDI
39	65/m	MM; ASZT	8	3	17	Unbekannt	FUO
40	64/m	MM; ASZT	7	2	14	Unbekannt	FUO
41	48/m	MM; ASZT	6	6	26	Flaue entzündliche pulmonale Infiltrate rechtes UF	CDI
42	57/w	MM; IEV	3	5	16	Pulmonale Infiltrate	CDI

w – weiblich; m – männlich; AML – akute myeloische Leukämie; Ind. – Induktion; Kons. – Konsolidierung; MM – Multiples Myelom; ASZT – autologe Stammzelltransplantation; IEV – Mobilisierungstherapie; ZVK – zentraler Venenkatheter; PCP – Pneumocystis carinii Pneumonie; knS – koagulase-negative Staphylokokken; MF – Mittelfeld; UF – Unterfeld; OF – Oberfeld; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; CDI – klinisch definierte Infektion; FUO – Fieber unklarer Genese; S. aureus – Staphylococcus aureus.

Von den 277 untersuchten Patienten entwickelten 42 Patienten (20 AML und 22 MM) Fieber während der Regeneration von der Knochenmarksuppression nach zytostatischer Therapie. Die weiblichen Patientinnen (n=25 / 59,5%) hatten häufiger persistierendes Fieber nach der Neutropenie als die männlichen Erkrankten (n=17 / 40,5%). Der Altersmedian lag bei 60,0 Jahren (Range 24,0 – 76,0). Die mediane Neutropeniedauer lag bei 7,0 Tagen (Range 3,0 – 21,0) und die Fieberdauer bei 2,0 Tagen (Range 1,0 – 15,0). Eine adäquate antiinfektive Therapie bekamen alle Patienten während der febrilen Phase. Eine PCP-Prophylaxe erhielten 15 (35,7%), eine antibiotische Prophylaxe 23 (54,8%), eine antimykotische Prophylaxe 29 (69,0%) und eine antivirale Prophylaxe 11 (26,2%) der 42 Patienten mit spätem Fieber. Die G-CSF-Gabe erfolgte bei allen Erkrankten während der neutropenen Episode.

Insgesamt traten 23 Infektionen (10 MDI und 13 CDI) auf, wobei ein Patient in einer febrilen Episode je eine mikrobiologisch und eine klinisch definierte Infektion gleichzeitig entwickelt hatte. In 20 (47,6%) Fieberepisoden (9 AML und 11 MM) konnte keine infektiöse Ursache gefunden werden.

Bei zwei Patienten war eine bakterielle Infektion des zentralvenösen Zuganges Ursache für das Fieber. Es wurden an der Spitze des einen zentralvenösen Katheters *koagulase-negative Staphylokokken (knS)* und an der Spitze des anderen ZVK *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Zwei weitere Patienten entwickelten eine katheterassoziierte Septikämie. In den Blutkulturen und an den ZVK-Spitzen konnten einmal *Corynebacterium sp.* und einmal *Staphylococcus haemolyticus* nachgewiesen werden. Das bakterielle Spektrum der 5 Septikämien war breit. In je einer Blutkultur wurden *koagulase-negative Staphylokokken*, *Viridans-Streptokokken* und *Corynebacterium species* detektiert. Aus 2 Blutkulturen konnten *Klebsiella pneumoniae* isoliert werden. Ein Patient hatte sowohl *Klebsiellen* in der Blutkultur als auch gram-negative Stäbchen im Liquor. Aufgrund der klinischen Symptomatik musste von einer *Klebsiellen* bedingten Sepsis und Meningitis ausgegangen werden. Gram-positive Bakteriämien machten 71,4% aller Septikämien aus. Aus zwei Blutkulturen (28,6%) wurden gram-negative Erreger isoliert. Das *Clostridium difficile* Toxin im Stuhl konnte als Ursache für das Fieber in einem Fall eruiert werden.

In den röntgenologischen und computertomographischen Untersuchungen des Thorax wurden 8 (61,5%) klassische Infiltrate und 4 (30,8%) pilztypische Infiltrate nachgewiesen. Bei einem Patienten zeigten sich PCP-verdächtige pulmonale Veränderungen.

In der Phase des Regenerationsfiebers entwickelten insgesamt 2 (4,8%) Patienten eine katheterassoziierte Sepsis, 4 (9,5%) Patienten eine Sepsis, 2 (4,8%) Patienten einen ZVK-Infekt, 1 (2,4%) Patient eine *Clostridium difficile* Diarrhoe, 12 (28,6%) Patienten eine Pneumonie und 1 (2,4%) Patient gleichzeitig eine Sepsis sowie Pneumonie. In den anderen 20 späten Fieberepisoden (47,6%) konnte kein infektiöser Fokus eruiert werden. Unter den 13 Pneumonien imponierten bildmorphologisch 4 der pneumonischen Infiltrate pilztypisch. Die mikrobiologisch nachgewiesenen Infektionen waren alle durch Bakterien hervorgerufen. In den Blutkulturen konnten keine Pilze nachgewiesen werden.

Tabelle 15: Fieberursachen in der Spät-Gruppe bei den AML- und MM-Patienten

	AML (%)	MM (%)	Gesamt (%)	p-Wert ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
FUO	9 (45,0)	11 (50,0)	20 (47,6)	0,767	1,222	0,363-4,116	0,746
MDI	3 (15,0)	6 (27,3)	9 (21,4)	0,460	2,125	0,453-9,961	0,339
CDI	8 (40,0)	4 (18,2)	12 (28,6)	0,175	0,333	0,082-1,359	0,125
MDI+CDI	0 (0,0)	1 (4,5)	1 (2,4)	1,000	--	--	--

^a Chi-Quadrat-Test. ^b p-Wert nach Wald.

AML – akute myeloische Leukämie; MM – Multiples Myelom; OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; FUO – Fieber unklarer Genese; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; CDI – klinisch definierte Infektion.

In etwa der Hälfte (47,6%) aller späten Fieberepisoden konnte unabhängig von der Erkrankungsart keine Fieberursache eruiert werden und wurde dem FUO zugeordnet. In den restlichen Regenerationsfieberepisoden konnten entweder eine klinisch oder mikrobiologisch definierte Infektion nachgewiesen werden. Unter den AML-Patienten dominierten mit 40,0% die klinischen Infektionen während es bei den MM-Patienten mit 27,3% die mikrobiologischen Infektionen waren (Tab. 15).

Ein Drittel der Regenerationsfieber unter der Konsolidierungstherapie waren Fieber unklarer Genese und zwei Drittel waren durch Infektionen bedingt, wobei die mikrobiologischen mit 53,0% häufiger nachweisbar waren als die klinisch definierten Infektionen mit 17,1%. Unter der Induktionstherapie entwickelte die eine Hälfte der Patienten mit spätem Fieber eine klinisch definierte Infektion und bei der anderen Hälfte konnte kein infektiöser Fokus eruiert werden. Nach den Stammzellmobilisierungen waren 50,0% der Spät-Fieber unklarer Genese und 50,0% infektiöser Herkunft (37,5% MDI und 12,5% CDI). Die autolog transplantierten Patienten mit Multiplem Myelom entwickelten gleich viele mikrobiologisch wie klinisch definierte Infektionen mit je 25,0%. In den anderen 50,0% der Fälle konnte kein Infektfokus nachgewiesen werden (Abb. 12).

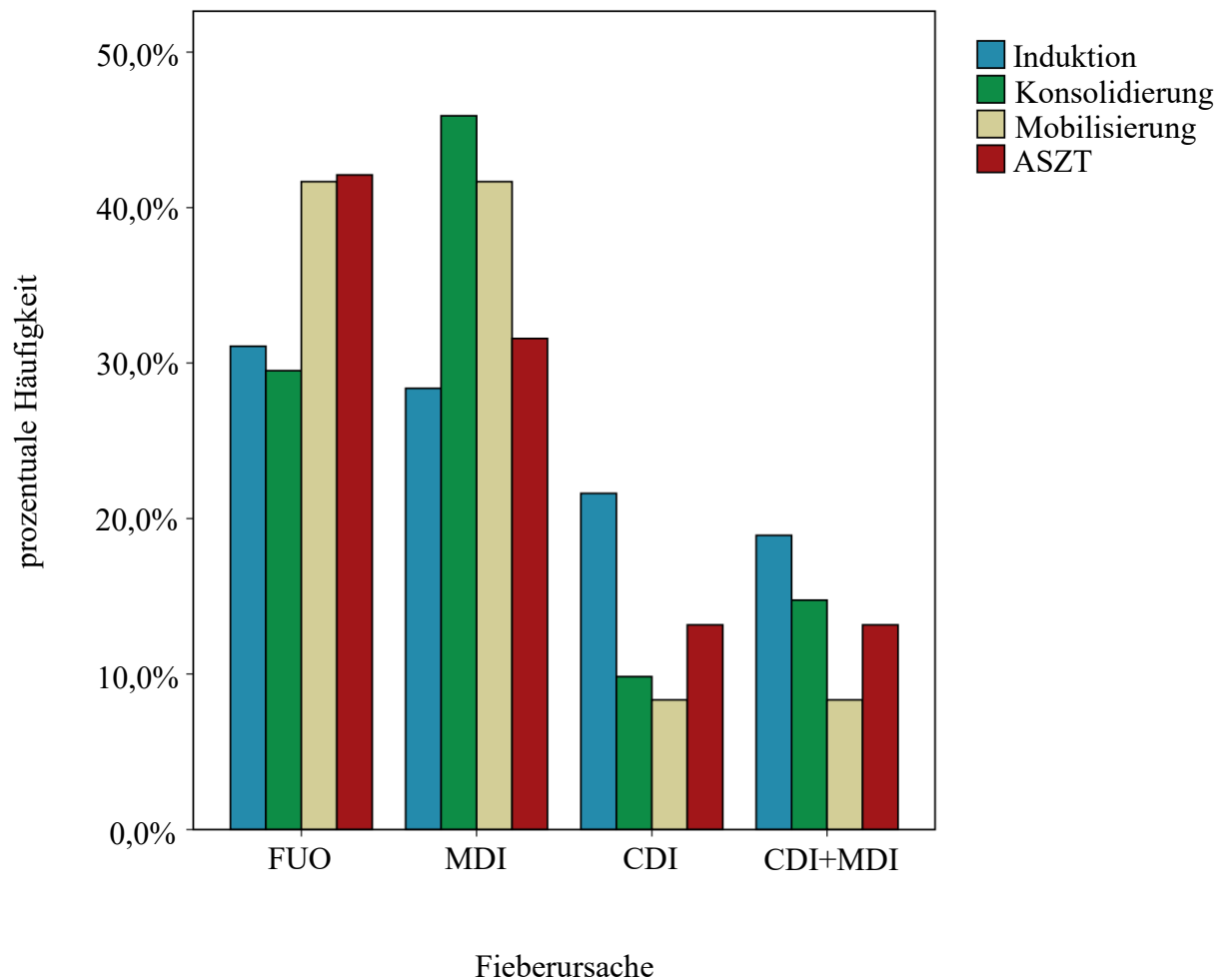


Abbildung 12: Verteilung der Ursachen für spätes Fieber in den Therapiegruppen

Bis auf die Konsolidierungstherapie konnte in der Hälfte der Fieberepisoden kein infektiöser Fokus nachgewiesen werden.

FUO – Fieber unklarer Genese; MDI – mikrobiologisch definierte Infektion; CDI – klinisch definierte Infektion; ASZT – autologe Stammzelltransplantation.

Eine klinisch definierte Infektion trat bei insgesamt 13 Fieberepisoden auf, wobei 8 Pneumonien (5 klassische, 2 mykotische, 1 PCP) in der AML-Gruppe und 5 Pneumonien (3 klassische, 2 mykotische) in der MM-Gruppe nachweisbar waren. Eine mikrobiologisch definierte Infektion trat in Form einer Sepsis (AML 2 /MM 3), einer katheterassoziierten Septikämie (AML 1 / MM 1), eines ZVK-Infektes (MM 2) und einer *Clostridium difficile* Diarrhoe (MM 1) auf. In den Blutkulturen konnten gram-positive und gram-negative Bakterien nachgewiesen werden: AML 2 (66,7%) und 1 (33,3%); MM 3 (75,0%) und 1 (25,0%).

3.5.2 Mykotisch vs. nicht-mykotisch bedingte Fieber in der Spät-Gruppe

Mögliche Risikofaktoren und Merkmale für das Auftreten von pilzbedingten Infektionen als Ursache des Regenerationsfiebers wurden untersucht und in der folgenden Tabelle zusammengefasst dargestellt (Tab. 16).

Tabelle 16: qualitative Risikofaktoren und Merkmale für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe

Risikofaktor / Merkmal	n (%) n = 42	Pilz-Gruppe n (%) n = 4	Nicht-Pilz-Gruppe n (%) n = 38	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Erkrankung							
AML	20 (47,6)	2 (50,0)	18 (47,4)				
MM*	22 (52,4)	2 (50,0)	20 (52,6)	1,000	0,900	0,115-7,067	0,920
Geschlecht							
Weiblich	25 (59,5)	2 (50,0)	23 (60,5)				
Männlich*	17 (40,5)	2 (50,0)	15 (39,5)	1,000	1,533	0,194-12,092	0,685
Altersgruppe							
≤ 60 Jahre	23 (54,8)	3 (75,0)	20 (52,6)				
> 60 Jahre*	19 (45,2)	1 (25,0)	18 (47,4)	0,613	0,370	0,035-3,888	0,408
TPN							
Ja	31 (73,8)	3 (75,0)	28 (73,7)				
Nein*	11 (26,2)	1 (25,0)	10 (26,3)	1,000	0,933	0,087-10,040	0,955
BZ							
≤ 10 mmol/l	35 (83,3)	2 (50,0)	33 (86,8)				
> 10 mmol/l*	7 (16,7)	2 (50,0)	5 (13,2)	0,123	6,600	0,751-58,035	0,089
Therapiegruppe							
Induktion	14 (33,3)	2 (50,0)	12 (31,6)	0,590	0,462	0,058-3,679	0,465
Konsolidierung	6 (14,4)	0 (0,0)	6 (15,7)	1,000	--	--	--
Mobilisation	8 (19,0)	0 (0,0)	8 (21,1)	0,572	--	--	--
ASZT	14 (33,3)	2 (50,0)	12 (31,6)	0,590	0,462	0,058-3,679	0,465
Risikogruppe							
≤ 6 Tage	20 (47,6)	2 (50,0)	18 (47,4)				
> 6 Tage*	22 (52,4)	2 (50,0)	20 (52,6)	1,000	0,900	0,115-7,067	0,920
Prophylaxe							
Antimykotisch	29 (69,0)	3 (75,0)	26 (68,4)	1,000	0,722	0,068-7,682	0,787

Risikofaktor / Merkmal	n (%) n = 42	Pilz-Gruppe n (%) n = 4	Nicht-Pilz-Gruppe n (%) n = 38	p-Wert (X ²) ^a	OR	KI 95%	p-Wert ^b
Aufnahmelabor							
Thrombozyten							
≤ 50.000/μl	9 (21,4)	2 (50,0)	7 (18,4)				
> 50.000/μl*	33 (78,6)	2 (50,0)	31 (81,6)	0,196	0,226	0,027-1,890	0,170
Thrombozyten							
≤ 75.000/μl	12 (28,6)	3 (75,0)	9 (23,7)				
> 75.000/μl*	30 (71,4)	1 (25,0)	29 (76,3)	0,063	0,103	0,010-1,122	0,062
Hämoglobin							
≤ 7,0 mmol/l	25 (59,5)	2 (50,0)	23 (60,5)				
> 7,0 mmol/l*	17 (40,5)	2 (50,0)	15 (39,5)	1,000	1,533	0,194-12,092	0,685
Hämoglobin							
≤ 6,0 mmol/l	12 (28,6)	2 (50,0)	10 (26,3)				
> 6,0 mmol/l*	30 (71,4)	2 (50,0)	28 (73,7)	0,565	0,357	0,044-2,884	0,334

^a Chi-Quadrat-Test (X²) oder Exakter Test nach Fisher. ^b p-Wert nach Wald in univariaten Analyse.

* Referenzkategorie.

n – Anzahl; OR – Odds Ratio; KI 95% – Konfidenzintervall 95%; AML – akute myeloische Leukämie; MM – Multiples Myelom; TPN – totale parenterale Ernährung; BZ – Blutzucker; ASZT – autologe Stammzelltransplantation.

Die Ergebnisse für die möglichen quantitativen Risikofaktoren und Charakteristika für mykotische Infektionen während des Regenerationsfiebers wurden in der folgenden Tabelle zusammenfassend dargestellt (Tab. 17).

Tabelle 17: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe

Median (Range)	Pilz-Gruppe n = 4	Nicht-Pilz-Gruppe n = 38	p- Werte ^a
Alter	56 (36-71)	60 (24-76)	0,757
ZVK-Gesamtliegedauer in Tagen	17,0 (13,0-28,0)	20,5 (13,0-43,0)	0,443
Krankenhausaufenthaltsdauer in Tagen	23,5 (14,0-32,0)	23,0 (14,0-63,0)	0,695
Neutropeniedauer in Tagen	6,0 (5,0-16,0)	7,5 (3,0-21,0)	0,577
Mediane CRP-Werte in mg/l			
Bei Aufnahme	27,4 (1,7-197,0)	5,0 (1,0-277,0)	0,757
An d1 Fieber	107,1 (31,5-171,0)	41,1 (4,6-354,0)	0,144
An d1 Neutropenie	60,9 (2,0-211,0)	12,3 (1,0-403,0)	0,268
An d1 der Regeneration	107,9 (22,6-203,0)	84,9 (10,8-374,0)	0,788
Mediane Laborwerte bei Aufnahme			
Thrombozyten (/µl)	55.000 (9.000-741.000)	181.000 (17.000-400.000)	0,327
Hämoglobin (mmol/l)	6,5 (5,3-7,5)	6,6 (3,6-10,5)	0,918
Mediane Albumin-Werte in g/l			
Bei Aufnahme	35,5 (29,4-38,5)	34,0 (24,8-43,4)	0,697
An d1 Fieber	25,4 (24,8-36,7)	29,4 (19,5-36,5)	0,663

^a U-Test nach Mann und Whitney.

ZVK – zentraler Venenkatheter; CRP – C-reaktives Protein; d1 – Tag 1.

3.5.2.1 Charakteristika und Risikofaktoren

Unter den 42 Patienten mit Regenerationsfieber entwickelten 4 Patienten (9,5%) einen mykotischen Infekt. Das mediane Alter lag mit 56,0 Jahren (Range 36,0 – 71,0) in der Pilzinfekt-Gruppe niedriger als in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe mit 60,0 Jahren (Range 24,0 – 74,0). Die Krankenhausaufenthaltsdauer betrug in der Pilzinfekt-Gruppe im Median 23,5 Tage (Range 14,0 – 32,0) und in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe 23,0 Tage (Range 14,0 – 63,0). Das Alter ($p = 0,757$) und die Krankenhausaufenthaltsdauer ($p = 0,695$) hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung einer pilzbedingten Infektion als Ursache für das Regenerationsfieber (Tab. 17).

Die eine Hälfte der Patienten mit mykotischen Infektionen waren weiblich und die andere Hälfte männlich. Bei den nicht-pilzbedingten Infektionen waren mehr weibliche (60,5%) als männliche (39,5%) Patienten vertreten. Das Geschlecht zeigte keinen Zusammenhang mit dem Auftreten von mykotischen Infektionen ($p = 1,000$) (Tab. 16).

In der Pilzinfekt-Gruppe waren je 50,0% an AML und MM erkrankte Patienten vertreten. Unter den Patienten ohne einen mykotischen Infekt waren 47,4% der Patienten mit einer akuten myeloischen Leukämie und 52,6% der Patienten mit einem Multiplen Myelom. Die zwei AML-Patienten in der Pilzinfekt-Gruppe erhielten eine Induktionstherapie und die zwei MM-Patienten eine autologe Stammzelltransplantation. In der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe wurden 31,6% Induktionen, 15,7% Konsolidierungen, 21,1% Mobilisierungstherapien und 31,6% autologe Stammzelltransplantationen durchgeführt. Die Art der Erkrankung und die Therapieform hatten keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von mykotischen Infektionen als Ursache für das Regenerationsfieber (Tab. 16).

Ein erhöhter Blutzuckerspiegel von über 10,0 mmol/l trat mit 50,0% der Patienten in der Pilzinfekt-Gruppe tendenziell häufiger auf als mit 13,2% der Patienten in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe ($OR = 6,600$; $p = 0,089$). Drei Viertel der Patienten in beiden Infektionsgruppen erhielten eine totale parenterale Ernährung. Der Blutzuckerspiegel ($p = 0,123$) und die Gabe von TPN ($p = 1,000$) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang mit dem Auftreten von Pilzinfektionen (Tab. 16).

Einen zentralvenösen Zugang hatten alle Patienten. Die Gesamtliegedauer lag zwischen 13 und 28 Tagen (Median 17,0) in der Pilzinfekt-Gruppe und zwischen 13 und 43 Tagen (Median 20,5) in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe. Diese hatte keinen signifikanten Einfluss auf die Entstehung von mykotischen Infektionen ($p = 0,443$) (Tab. 17).

Die Anzahl der neutropenen Tage lag pro Chemotherapiezyklus zwischen 5 und 16 Tagen (Median 6,0) in der Pilzinfekt-Gruppe und zwischen 3 und 21 Tagen (Median 7,5) in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe. Die eine Hälfte der Patienten mit mykotischen sowie ohne mykotische Infekte war der Niedrigrisikogruppe zuzuordnen und die andere Hälfte der Hochrisikogruppe. Die Neutropeniedauer ($p = 0,577$) und die daraus folgende Zuordnung zu Risikogruppen ($p = 1,000$) führte zu keinem signifikanten Unterschied im Auftreten von mykotischen Infektionen (Tab. 16 und 17).

3.5.2.2 Medikamentöse antiinfektive Prophylaxe

Die antimykotische Prophylaxe während der neutropenen Phase hatte keinen Einfluss auf das Auftreten von Pilzinfektionen während der Regeneration ($p = 1,000$). Drei Viertel der Patienten mit mykotischen Infektionen erhielten eine Prophylaxe, während es 68,4% der Patienten ohne mykotische Infektionen waren (Tab. 16).

3.5.2.3 Laborparameter als prädiktive Faktoren

Bei Aufnahme waren in der Pilzinfekt-Gruppe mediane Thrombozytenwerte von 55.000/ μ l (Range 9.000 – 741.000) und in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe von 181.000/ μ l (Range 17.000 – 400.000) nachweisbar, wobei sich keine signifikanten Unterschiede nachweisen ließen ($p = 0,327$).

Initial erniedrigte Thrombozytenwerte unter 75.000/ μ l traten in der Pilzinfekt-Gruppe mit 75,0% tendenziell häufiger auf als in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe mit 23,7% ($p = 0,063$). Initiale Thrombozytenwerte unter 50.000/ μ l wurden in der Pilzinfekt-Gruppe bei der Hälfte der Patienten nachgewiesen und bei 18,4% der Patienten in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe, wobei die Unterschiede ohne statistische Signifikanz waren ($p = 0,196$) (Tab. 16).

Die medianen Hämoglobinwerte von 6,5 mmol/l (Range 5,3 – 7,5) in der Pilzinfekt-Gruppe waren ähnlich wie in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe mit 6,6 mmol/l (Range 3,6 – 10,5). Einen Hämoglobinwert unter 7,0 mmol/l hatten ähnlich viele Patienten in beiden Infektionsgruppen ($p = 1,000$). Einen Hämoglobinwert unter 6,0 mmol/l wiesen 50% der Patienten in der Pilzinfekt-Gruppe und 26,3% in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe auf ($p = 0,565$). Erniedrigte Hämoglobinwerte stellten keinen prädiktiven Faktor für Pilzinfektionen in der Spät-Gruppe dar (Tab. 16 und 17).

Die CRP-Werte zu verschiedenen Zeitpunkten zeigten bei Aufnahme und am ersten Tag der Regeneration keine signifikanten Unterschiede in beiden Infektionsgruppen. In der Pilzinfekt-Gruppe lagen die medianen CRP-Werte am ersten Neutropenietag bei 60,9 mg/l (Range 2,0 – 211,0), während sie in der Nicht-Pilzinfekt-Gruppe im Median 12,3 mg/l (Range 1,0 – 403,0) betrugen. Am ersten Fiebertag waren die medianen CRP-Werte in der Pilzinfekt-Gruppe mit 107,1 mg/l (Range 31,5 – 171,0) höher als in der Nicht-Pilzinfekt-

Gruppe mit 41,1 mg/l (Range 4,6 – 354,0). Eine signifikant unterschiedliche Verteilung der CRP-Werte zu den verschiedenen Zeitpunkten in beiden Gruppen war nicht nachweisbar (Tab. 17).

Die Albuminwerte bei der stationären Aufnahme und am ersten Fiebertag zeigten in beiden Gruppen keine wesentlichen Unterschiede und stellten keine prädiktiven Faktoren für das Auftreten von Pilzinfektionen dar: Zeitpunkt der Aufnahme ($p = 0,697$); Zeitpunkt des Fieberbeginns ($p = 0,663$) (Tab. 17).

4. Diskussion

Hämatologisch-onkologische Patienten entwickeln während der chemotherapiebedingten Knochenmarksuppression oftmals febrile infektiöse Komplikationen. Trotz Regeneration des Knochenmarks tritt bei einigen Patienten Fieber während dieser Phase auf. Gegenstand dieser Arbeit war die Ätiologie und möglichen Risikofaktoren für das Auftreten von Regenerationsfieber zu eruieren. Dafür wurden die Patientencharakteristika, therapeutischen Maßnahmen sowie deren chemotherapiebedingten klinischen Auswirkungen und Laborparameter in der Spät- und Früh-Gruppe sowie in den beiden verschiedenen Krankheitsentitäten (akute myeloische Leukämie und Multiples Myelom) auf statistisch signifikante Unterschiede hin untersucht.

Das in der bisherigen Literatur wenig untersuchte Fieber während und nach Regeneration von der chemotherapie-induzierten Knochenmarksuppression tritt regelmäßig immer wieder bei hämatologisch-onkologischen Patienten auf. Von den 277 untersuchten Fieberepisoden traten 15,2% während der Regenerationsphase von der Neutropenie auf, wobei 7,9% aller an Multiplen Myelom und 7,2% aller an akuter myeloischer Leukämie erkrankten Patienten spätes Fieber entwickelten. In der Studie von Barton und Schuster aus dem Jahre 1996 [16] waren 20,0% der Patienten vom Fieber während der Regeneration betroffen. Alle Patienten in der vorliegenden Arbeit haben G-CSF erhalten, während es 69,0% bei Barton und Schuster waren. Des Weiteren wurden zur antibiotischen Prophylaxe Chinolone verabreicht. In der Studie von Barton und Schuster erfolgte lediglich eine empirische Antibiotika-Therapie, eine Prophylaxe wurde nicht durchgeführt. Ein Jahrzehnt zuvor wurde eine ähnliche Studie von Talbot et al. [15] durchgeführt, in der der Anteil der späten Fieber in der untersuchten Patientenpopulation 15,5% betrug. Trotz der Weiterentwicklung der Therapieoptionen und -regime in den letzten 30 Jahren haben diese zu keiner Veränderung der Inzidenz der Regenerationsfieber geführt.

4.1 Charakteristika und Risikofaktoren für Regenerationsfieber

In der vorliegenden Arbeit entwickelten Frauen etwa 2,1 mal häufiger als Männer spätes Fieber (OR = 2,129; $p = 0,027$). Auch bei der separaten Betrachtung beider Erkrankungsentitäten zeigte sich, dass in der AML-Gruppe (OR = 1,991; $p = 0,158$) sowie in

der MM-Gruppe ($OR = 2,357$; $p = 0,074$) mehr Frauen als Männer spätes Fieber aufwiesen, wobei keine statistische Signifikanz vorlag. Das weibliche Geschlecht scheint dennoch ein Risikofaktor für die Entwicklung von Regenerationsfieber zu sein.

In der Studie von Barton und Schuster von 1996 [16] waren 12,4% der weiblichen und 7,6% der männlichen Patienten mit spätem Fieber vertreten, welches ein ähnliches Verhältnis widerspiegelte. Die Untersuchung von Talbot et al. von 1988 [15] zeigte im Gegensatz dazu ein umgekehrtes Geschlechterverhältnis auf. Hier entwickelten 6,0% der weiblichen und 9,5% der männlichen Patienten Fieber nach Regeneration von der Knochenmarksuppression. In der Studie von Rondinelli et al. von 2006 wiederum konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für das Auftreten von schweren infektiösen Komplikationen während der chemotherapie-induzierten Neutropenie bei Kindern mit akuter myeloischer Leukämie nachgewiesen werden [59]. In der Studie von Lyman et al. von 2005 wurden therapie-, patienten- und erkrankungsabhängige Risikofaktoren für die Entwicklung von Fieber in Neutropenie untersucht. Ein patientenbezogener Risikofaktor für die febrile Neutropenie stellte das weibliche Geschlecht dar [60]. Auch in der Studie von Wolff et al. konnte das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für neutropene Komplikationen identifiziert werden [61].

Aufgrund gastrointestinaler Nebenwirkungen wie einer schmerzhaften Mukositis, Übelkeit und Erbrechen während und nach der Applikation von Chemotherapeutika erhalten einige Patienten eine totale parenterale Ernährung (TPN). In der vorliegenden Arbeit konnten keine wesentlichen Unterschiede in der Häufigkeit der Fieberentität unter der Gesamtheit aller Patienten mit bzw. ohne totale parenterale Ernährung nachgewiesen werden ($p = 1,000$). Dennoch hatten in der AML-Gruppe die Patienten mit einer TPN eine 3,5 mal höhere Chance spätes Fieber zu entwickeln als die Patienten ohne TPN ($OR = 3,526$; $p = 0,102$). Eine statistische Signifikanz ließ sich aber nicht nachweisen. In der MM-Gruppe zeigte sich ein gegensätzliches Ergebnis. Die Patienten mit totaler parenteraler Ernährung entwickelten tendenziell seltener Regenerationsfieber als Patienten ohne TPN ($OR = 0,431$; $p = 0,089$). Aufgrund dessen konnte in der statistischen Auswertung der Gesamtheit der Patienten beider Gruppen die TPN nicht als prädiktiver Risikofaktor für die Ausbildung eines der beiden Fiebertypen eruiert werden. Die totale parenterale Ernährung stellte aber in der AML-Gruppe einen tendenziellen Risikofaktor für das Auftreten von Regenerationsfieber dar, während die TPN in der MM-Gruppe eher ein protektiver Faktor war.

Im klinischen Alltag und in einigen Studien wurde die TPN als ein Risikofaktor für die Entstehung von infektiösen Komplikationen wie z. B. die katheterassoziierte Sepsis herausgestellt [62, 63]. In der Studie von Çetin et al. von 2002 [64] wiesen die Patienten mit totaler parenteraler Ernährung, die eine Hochdosistherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation erhalten haben, statistisch signifikant höhere Inzidenzen für mikrobiologisch positive Kulturen und klinische Infektionen auf als die Patienten mit einer partiellen parenteralen Ernährung (64,5% vs. 40,0%).

Die verschiedenen Chemotherapien führen in einem unterschiedlichen Ausmaß zur Schädigung des Knochenmarks und des Immunsystems sowie zu einer verschiedenen langen Zeit bis zur Regeneration von der Knochenmarksuppression [60, 65]. Die Hochdosis-Chemotherapie mit anschließender autologer Stammzelltransplantation führt zu einer stärkeren Schädigung des myeloopoetischen Systems (myeloablativ) als die Induktions- und Konsolidierungstherapie sowie die Stammzellmobilisierungstherapie (myelosuppressiv). Aufgrund der Stammzellrückgabe wird allerdings die Phase der Neutropenie wieder deutlich verkürzt [22, 43].

Wie in der Studie von Talbot et al. [15] traten bei den Induktionstherapien und autologen Stammzelltransplantationen 15,9% bzw. 15,6% späte Fieberepisoden auf. Bei der Stammzellmobilisierung waren es mit 25,0% ähnlich viele späte Fieberepisoden wie in der Studie von Barton et al. [16]. Auffallend war, dass fast dreimal so viele Patienten mit Mobilisierungstherapie (25,0%) im Vergleich zu den Patienten mit einer Konsolidierungstherapie (9,0%) Regenerationsfieber entwickelten, wobei keine statistische Signifikanz vorlag ($p = 0,216$). Das ist aufgrund der Verteilung der Neutropeniezeiten (kurze bei der Mobilisierung und lange bei der Konsolidierung) in den Therapiegruppen verwunderlich.

Betrachtet man die Fieberursachen innerhalb der Therapiegruppen in der Spät-Gruppe, zeigt sich, dass nach den Stammzellmobilisierungen mit 50,0% häufiger Fieber unklarer Genese auftraten als nach den Konsolidierungstherapien mit 33,3%. Im Rahmen der Konsolidierungstherapien, welche infolge der langen neutropenen Phasen ein erhöhtes Infektionsrisiko haben, traten mehr infektiös bedingte Fieber auf.

Eine mögliche Ursache für das vermehrte Auftreten von Regenerationsfieber während der Stammzellmobilisierung trotz kurzer Neutropeniezeiten könnte die verlängerte Gabe von G-CSF im Rahmen des Therapieprotokolls sein und würde das vermehrte Auftreten von FUO

in dieser Gruppe im Sinne eines medikamentenassoziierten Fiebers erklären. G-CSF kann als Nebenwirkung grippeähnliche Fiebersymptome hervorrufen [66, 67].

In der Studie von Bodey et al. vor mehr als 45 Jahren konnte bereits bewiesen werden, dass der wichtigste Faktor für die Entstehung von febrilen Infektionen die Neutropenie ist [6]. Die Dauer der Neutropenie ist ein weiterer bedeutender Risikofaktor für febrile infektiöse Komplikationen nach der Chemotherapie [68]. Aufgrund der Neutropeniezeiten können die Patienten bestimmten Risikogruppen hinsichtlich der Wahrscheinlichkeit für infektiöse Komplikationen zugeordnet werden [10, 69].

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit spiegeln diese Erkenntnisse weniger wieder, da die Neutropeniedauer in der Spät-Gruppe signifikant ($p = 0,016$) kürzer war als in der Früh-Gruppe. In der MM-Gruppe spielten die Neutropeniedauer und die Risikogruppen eine Rolle beim Auftreten von Regenerationsfieber. Die Chance spätes Fieber zu entwickeln war 5,6 mal höher bei Patienten in der Niedrigrisikogruppe mit kurzen Neutropeniezeiten als bei Patienten in der Hochrisikogruppe ($OR = 5,625$; $p = 0,025$).

In der AML-Gruppe konnte kein Zusammenhang zwischen der Neutropeniedauer sowie der Risikogruppen und der Fieberentität festgestellt werden. Eine Ursache dafür ist, dass 98,1% der AML-Patienten lange Neutropeniezeiten hatten und der Hochrisikogruppe zugeordnet werden konnten.

Die Patienten in der Niedrigrisikogruppe mit kurzen neutropenen Phasen und geringem Infektionsrisiko entwickelten in dieser Arbeit unabhängig von der Erkrankung etwa 2,3 mal häufiger Regenerationsfieber als die Patienten in der Hochrisikogruppe ($OR = 2,280$; $p = 0,016$). In der Niedrigrisikogruppe waren 96,6% Patienten mit Multiplen Myelom und 3,4% Patienten mit AML vertreten, wobei 23,8% dieser MM-Patienten spätes Fieber entwickelten. Ursache für das vermehrte Auftreten von Regenerationsfieber bei Niedrigrisiko-Patienten könnte sein, dass bei diesen vor allem an Multiplen Myelom erkrankten Patienten G-CSF über die Neutropenephase hinaus appliziert worden ist. G-CSF könnte auch eine Ursache für das vermehrte Auftreten von FUO in dieser Gruppe sein. In einem Artikel von Clark et al. wurde eine große Anzahl an Studien zu G-CSF untersucht. Als Nebenwirkungen von diesem Medikament konnten grippeähnliche Symptome mit Fieber ohne eine gleichzeitig bestehende Infektion bei einem Teil der Patienten nachgewiesen werden [66, 70-72]. G-CSF assoziiertes Fieber trat bei 4 von 121 Patienten in der Studie von Mayordomo et al. auf [72]. Ursache für dieses Phänomen ist möglicherweise das breite Spektrum an aktivierten Effektorzellen unter der Gabe des G-CSF [70]. In der Studie von Özkaynak et al. aus dem Jahr

2005 wurde spätes Fieber, welches zeitlich nicht genauer definiert wurde, unter der G-CSF Gabe bei pädiatrischen neutropenen hämatologisch erkrankten Patienten detektiert [73]. Es wurden 66 Patienten (59 mit akuter lymphatischer Leukämie) mit Fieber bei Aufnahme untersucht. Eine reine antibiotische Therapie erhielten 34 Patienten. Eine kombinierte antibiotische Therapie mit zusätzlicher Gabe von G-CSF erhielten 32 Patienten. Zwei dieser 32 Patienten entwickelten spätes Fieber [73]. Auch die signifikant kürzere Fieberdauer als Charakteristikum für das Regenerationsfieber im Vergleich zu den deutlich längeren Fieberepisoden in der Früh-Gruppe ($p < 0,001$) könnte durch die eher kurzen Neutropenienzeiten in der Spät-Gruppe bedingt sein.

4.2 Ätiologie des Regenerationsfiebers

Vergleicht man die Ätiologien des Fiebers zeigt sich, dass die Fieber unklarer Genese in der Spät-Gruppe mit 47,6% tendenziell häufiger vertreten waren als in der Früh-Gruppe mit 35,3% ($p = 0,165$). Die Fieber unklarer Genese kommen in der vorliegenden Arbeit sowie in der Studie von Barton und Schuster mit 47,6% und 41,0% ähnlich häufig vor [16]. Auch innerhalb der beiden Erkrankungsarten AML und MM traten in der Spät-Gruppe etwa zur Hälfte Fieber unklarer Genese und zur anderen Hälfte Infektionen als Fieberursache auf, wobei kein signifikanter Zusammenhang nachweisbar war.

In der Arbeit von Nesher et al. wurde das Spektrum der Infektionen bei Krebspatienten während der chemotherapie-bedingten Neutropenie untersucht. In der Zusammenschau der Literatur zeigte sich, dass 20-25% MDI, 20-25% CDI und 45-50% FUO die Ursache für Fieber in der Neutropenie waren [74]. Eine ähnliche Verteilung der febrilen Ursachen war in der vorliegenden Arbeit zu verzeichnen. Unter den infektiösen Ursachen traten in der Spät-Gruppe 21,4% mikrobiologische und 28,6% klinische Infektionen auf sowie 2,4% MDI und CDI gleichzeitig. Die klinisch definierten Infektionen waren in der Spät-Gruppe etwa 2,4 mal häufiger die Ursache für das Fieber als in der Früh-Gruppe ($OR = 2,365$; $p = 0,027$). Das zeitgleiche Auftreten einer mikrobiologischen wie auch klinischen Infektion war charakteristisch für die Früh-Gruppe in der Gesamtheit der Patientenkohorte wie auch in der AML-Gruppe.

In der Spät-Gruppe traten tendenziell häufiger Pneumonien auf im Vergleich zur Früh-Gruppe ($OR = 2,275$; $p = 0,066$), während die Septikämien in der Früh-Gruppe tendenziell öfter Ursache für das Fieber waren ($OR = 0,380$; $p = 0,066$). In der Arbeit von Nam et al. von 2016

wurden Bakteriämien vermehrt in den frühen Fieberepisoden der Neutropenie nachgewiesen während Pneumonien und ZVK-Infekte eher später auftraten [75]. Bei den AML-Patienten waren die CDI (OR = 3,424; p = 0,016) und die Pneumonien (OR = 4,267; p = 0,039) häufiger in der Spät-Gruppe vertreten als in der Früh-Gruppe. Ursache für das vermehrte Auftreten von Pneumonien während der Regeneration könnte sein, dass erst in dieser Phase wieder vermehrt Entzündungszellen verfügbar sind, welche zur Erregerbekämpfung in die Lunge einwandern. In dieser Phase werden pulmonale Infiltrate wieder einfacher bildmorphologisch nachweisbar. Während der Neutropenie lassen sich pulmonale Infiltrate oftmals nur durch eine high-resolution Computertomographie nachweisen [76, 77].

Gram-positive Bakterien dominieren über die gram-negativen Erreger bei den Septikämien während der chemotherapie-induzierten Neutropenie [78]. Die Septikämien waren in 28,6% der Fälle in der Spät-Gruppe und in 24,5% der Fälle in der Nicht-Spät-Gruppe durch gram-negative Erreger verursacht, während der überwiegende Teil der Septikämien gram-positiver Herkunft war. In der Studie von Barton und Schuster [16] traten mit 40% mehr gram-negative Septikämien auf. Eine Ursache für diesen Rückgang könnte die prophylaktische Gabe von Chinolonen sein, welche die Rate an gram-negativen Isolaten aus den Blutkulturen senkt [79].

In der Spät-Gruppe traten vier pilztypische pneumonische Infiltrate (9,5%) auf. Es konnten in den mikrobiologischen Untersuchungen der Blutkulturen und zentralen Venenzugänge der Spät-Gruppe keine Pilze nachgewiesen werden. In den Studien von Barton und Schuster von 1996 [16] sowie Talbot et al. [15] von 1988 wurden 21% bzw. 35% mykotische Infektionen bei Patienten mit Regenerationsfieber nachgewiesen. Somit ist ein Rückgang der mykotischen Infektionen um die Hälfte bzw. ein Drittel zu verzeichnen. Ursächlich für diesen Rückgang der Pilzinfektionen könnte sein, dass die Erstgabe der antimykotischen Prophylaxe früher begonnen wurde. In der Studie von Barton und Schuster erfolgte die Gabe von Amphotericin B oder Fluconazol erst mit Beginn des neutropenen Fiebers und entspricht einer Therapie, während in der vorliegenden Arbeit die Gabe der Antimykotika prophylaktisch bereits mit bzw. teilweise vor Auftreten der Neutropenie begonnen wurde. Eine antimykotische Prophylaxe erhielten 69,0% der Patienten mit Regenerationsfieber, während in der Arbeit von Barton und Schuster keine Aussage über die Anzahl der Patienten mit antimykotischer Prophylaxe oder den Beginn der Prophylaxe getroffen wurde.

4.3 Laborparameter als prädiktive Faktoren für Regenerationsfieber

Die Untersuchung der Laborparameter in der vorliegenden Arbeit zeigte, dass die CRP-Werte am Aufnahmetag in der Spät- wie auch in der Früh-Gruppe im Normbereich lagen und somit keinen Risikofaktor für die Ausbildung von Regenerationsfieber darstellten. Auch beim Vergleich dieser Werte innerhalb der beiden Krankheitsentitäten waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar.

Der CRP-Wert als Infektionsparameter am ersten Fiebertag dagegen war bei den Patienten mit Spät-Fieber im Vergleich zu den Patienten mit Früh-Fieber signifikant höher ($p = 0,003$) und stellte ein charakteristisches Merkmal für das Regenerationsfieber dar. Ursächlich könnte die erhöhte Anzahl der vorhandenen Entzündungszellen im Blut sein, die z.B. Interleukin-6 produzieren, welches wiederum in der Leber die Produktion der akuten-Phase Proteine wie das CRP induzieren. Desweiteren könnte das erhöhte CRP in dieser Phase ein Indikator für die voranschreitende Gewebe- und Zellregeneration sein [80].

Bei neutropenen Patienten ist Fieber oftmals das einzige Anzeichen für eine Infektion infolge der stark verminderten Reaktionsfähigkeit des Immunsystems auf die entstehenden Infektionen. Dies ermöglicht es den Bakterien, Pilzen und Viren sich ungehindert zu vermehren und in die Gewebe sowie Blutbahn einzudringen [81-83]. Des Weiteren ist es schwierig die mikrobiologischen Infektionen aufgrund oftmals negativer Blutkulturen oder Surveillanceproben infolge der prophylaktischen bzw. therapeutischen Gabe von antiinfektiven Substanzen nachzuweisen. Die negativen Kulturergebnisse schließen eine Infektion in der neutropenen Fiebersituation aber nicht aus [84]. Laborparameter wie das C-reaktive Protein (CRP) sind diagnostische Wegweiser, da erhöhte Werte bei bakteriellen (gram-positiven wie auch gram-negativen) und mykotischen Infektionen nachweisbar sind [83, 85]. Ein stetiger Anstieg über mehrere Tage während der febrilen Neutropenie ist ein deutlicher Hinweis auf ein septisches Geschehen [86, 87]. In der Studie von Juliusson et al. aus dem Jahre 1995 wiesen die Patienten mit initial höheren CRP-Werten vor der Chemotherapie öfter schwerere Infektionen in der neutropenen Phase auf, während die Patienten mit initial niedrigen CRP-Werten keine oder milde infektiöse Komplikationen entwickelten. Das CRP stellte somit einen prädiktiven Faktor für neutropene febrile Komplikationen dar [88].

In der vorliegenden Arbeit konnten in beiden Erkrankungsgruppen und in der Gesamtheit aller Patienten keine wesentlichen Unterschiede im Auftreten des Regenerationsfiebers in Abhängigkeit von den Thrombozytenwerten unter 75.000/ μ l bzw. 50.000/ μ l nachgewiesen werden. Diese Werte stellten in der vorliegenden Arbeit keinen prädiktiven Risikofaktor für die Fieberentität dar.

In der Gesamtkohorte aller Patienten waren bei Aufnahme die medianen Thrombozytenwerte in beiden Fiebergruppen ähnlich ($p = 0,370$). Bei den MM-Patienten lagen die initialen Thrombozytenwerte in der Spät-Gruppe signifikant höher als in der Früh-Gruppe ($p = 0,011$), wobei diese im Normbereich waren. Im Gegensatz dazu wiesen die AML-Patienten bei Aufnahme vermehrt Thrombozytopenien auf. In der Spät-Gruppe traten niedrigere Thrombozytenwerte als in der Früh-Gruppe auf. Einen prädiktiven Faktor für Regenerationsfieber stellten sie nicht dar ($p = 0,314$).

Die initialen Hämoglobinwerte waren in beiden Fiebergruppen ähnlich erniedrigt. In der AML-Gruppe hatten bei stationärer Aufnahme die Patienten mit Regenerationsfieber einen niedrigeren Hämoglobinwert als die Patienten mit frühem Fieber ($p = 0,219$). AML-Patienten mit einem Hämoglobinwert unter 6,0 mmol/l entwickelten tendenziell 2,3 mal häufiger spätes Fieber als die Patienten mit höheren Hämoglobinwerten (OR = 2,321; $p = 0,085$).

In der MM-Gruppe dagegen waren die Hämoglobinwerte bei Aufnahme in beiden Fiebergruppen ähnlich und lagen insgesamt höher als bei den AML-Patienten. Das Hämoglobin spielte bei den MM-Patienten keine Rolle als Prognosefaktor für das Auftreten von Regenerationsfieber, da ein Großteil der Patienten ohnehin keine ausgeprägte Anämie vor Chemotherapie hatte.

Der initiale Albuminwert als Prognosefaktor für das Auftreten von Regenerationsfieber spielte in der vorliegenden Arbeit keine Rolle. Am ersten Fiebertag war das Albumin unabhängig von beiden Erkrankungsarten in der Spät-Gruppe tendenziell niedriger als in der Früh-Gruppe ($p = 0,093$). Diese Tendenz war auch in der AML-Gruppe ($p = 0,069$) nachweisbar, während sich in der MM-Gruppe keine Unterschiede abzeichneten.

In einigen Studien wurden Laborparameter wie Thrombozyten, Hämoglobin und Albumin vor Beginn der Chemotherapie und des Auftretens von Fieber als Risikofaktoren für febrile infektiöse Neutropenien untersucht [59, 88, 89]. In der Studie von Park et al. von 2009 wurden diese und weitere Parameter vor der Entstehung von febrilen neutropenen Phasen bei 259 an hämatologischen Malignomen erkrankten Patienten als Prognostikfaktoren für schwere Komplikationen in der febrilen Neutropenie untersucht. Sie fanden heraus, dass ein erniedrigtes Hämoglobin (< 8 g/dl), erniedrigte Thrombozyten ($< 50.000/\mu$ l), erniedrigte

Albuminwerte ($< 3,3$ g/dl) und erhöhte CRP-Werte (≥ 20 mg/l) vor Chemotherapie mit einem erhöhten Risiko für schwere Komplikationen in der Neutropenie einhergingen [12].

4.4 Risikofaktoren für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe

Mykotische Infektionen treten regelmäßig auf, wenn die chemotherapie-induzierte Neutropenie länger als 7 Tage besteht, während zu Beginn der Neutropenie bakterielle Infektionen überwiegen [74]. In der vorliegenden Arbeit traten in der Spät-Gruppe 9,5% mykotische Infektionen auf und 11,9% in der Früh-Gruppe. Die durchschnittlichen neutropenen Phasen waren in der Früh-Gruppe länger als in der Spät-Gruppe.

In der Spät-Gruppe erhielten 3 der 4 Patienten (75,0%) mit einer pilzbedingten Pneumonie eine antimykotische Prophylaxe, während es in der Früh-Gruppe 26 von 28 Patienten (92,9%) sowie einer der 3 Patienten mit systemischer Candidose waren. Trotz antimykotischer Prophylaxe konnte kein Zusammenhang mit dem Auftreten von mykotischen Infektionen während des Regenerationsfiebers nachgewiesen werden.

Es wurden verschiedene Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten von Pilzinfektionen als Ursache des Regenerationsfiebers untersucht, aber keiner dieser Faktoren hatte einen signifikanten Einfluss.

Patienten mit erhöhten Blutzuckerwerten entwickelten tendenziell häufiger mykotische Infektionen. Ein Blutzuckerwert über 10,0 mmol/l erhöhte die Wahrscheinlichkeit für Pilzinfektionen um den Faktor 6,6 (OR = 6,600; $p = 0,089$). In der Arbeit von Weiser et al. aus dem Jahre 2004 konnten bei ALL-Patienten mit Hyperglykämie signifikant mehr Infektionen wie Septikämien, Pneumonien und mykotische Infektionen unter der Chemotherapie nachgewiesen werden [90].

Die Laborparameter (Hämoglobin, Thrombozyten, CRP, Albumin) bei Aufnahme und am ersten Fiebertag wiesen keine signifikanten Unterschiede in der Pilzinfekt- und Nicht-Pilzinfekt-Gruppe auf. Dennoch entwickelten die Patienten mit initialen Thrombozytenwerten unter 75.000/ μ l tendenziell häufiger mykotische Infektionen als die Patienten mit höheren Thrombozytenwerten ($p = 0,063$).

4.5 Limitationen der retrospektiven Untersuchung

Es wurden bereits Risikomodelle für das Infektionsrisiko bei Erwachsenen mit hämatologischen und soliden malignen Erkrankungen unter Chemotherapie publiziert. Diese Studien untersuchten die Risikofaktoren für die Entwicklung von neutropenen febrilen infektiösen Komplikationen [12, 59, 91, 92].

Insgesamt sind klinische prospektive Studien notwendig, um die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit weiter zu untersuchen und objektive Risikomodelle für die Entstehung von Regenerationsfieber zu erstellen. Diese sollten individuelle Charakteristika der Patienten wie Alter, Geschlecht und Komorbiditäten, Charakteristika der Grunderkrankung wie den Krankheitsstatus und vorherige Chemotherapiezyklen sowie Laborparameter wie Hämoglobin, Thrombozyten, Albumin, CRP, Bilirubin, Kreatinin, etc. vor Therapiebeginn und zu weiteren Zeitpunkten beinhalten.

Diese Studie ist limitiert zu bewerten, da die Auswertung der Patientendaten mittels retrospektiver Analyse der Patientenakten erfolgte, in denen die täglichen ärztlichen Untersuchungen sowie Vitalparameter nicht standardisiert beschrieben waren.

In der vorliegenden Untersuchung wurde der Krankheitsstatus der Patienten wie komplette Remission, partielle Remission oder Progression der Grunderkrankung nicht berücksichtigt.

Die Unabhängigkeit der einzelnen Daten, welche die Statistik fordert, ist nicht komplett gegeben, da mehrere Fieberepisoden von gleichen Patienten stammen (130 Patienten mit 277 Fieberepisoden). Ein Zusammenfassen bzw. Mitteln mehrerer Fieberepisoden und Chemotherapiezyklen pro Patient ist nicht möglich, da dadurch viele Daten verloren gehen. In der Literatur gibt es Studien, in denen nach dem gleichen Schema vorgegangen wurde [12, 93, 94].

Die Patientengruppen der beiden Fieberentitäten sind unterschiedlich groß und der Stichprobenumfang ist aufgrund der Patientenanzahl klein. Dies ist insbesondere bei der Untersuchung der mykotischen Infektionen innerhalb der Spät-Gruppe ein limitierender Faktor für die Aussagekraft der ermittelten Ergebnisse. Des Weiteren waren die mykotischen Infektionen eine klinische Diagnose anhand radiologischer Befunde. Es gab in den Patientenakten keine mikrobiologische Bestätigung der pilzbedingten Infektionen.

5. Zusammenfassung

Neutropenie geht bei Tumorpatienten oftmals mit einer erhöhten Infektionsneigung einher. Febrile infektiöse Komplikationen treten dabei meistens während der neutropenen Phase trotz adäquater supportiver und antiinfektiver Therapie auf (neutropenes Fieber). Mit dem Wiederanstieg der Leukozyten kommt es in der Regel zu einer Besserung der Infektionssituation. Im Gegensatz dazu entwickeln einige Patienten mit Beginn bzw. nach Regeneration der Neutropenie Fieber (Regenerationsfieber). Die Ätiologien und Risikofaktoren für neutropenes Fieber wurden vielfach in Studien untersucht. Für das Regenerationsfieber sind diese hingegen wenig bekannt.

Ziel dieser Studie war es, mögliche Charakteristika und Risikofaktoren für das Auftreten des Regenerationsfiebers bei hämatologisch-onkologischen Patienten (AML und MM) zu identifizieren und Unterschiede in der Ätiologie der späten Fieberepisoden (Spät-Gruppe) im Vergleich zu den neutropenen Fieberepisoden (Früh-Gruppe) auszumachen. Ein weiteres Ziel war es, Risikofaktoren für mykotische Infektionen während des Regenerationsfiebers zu eruieren.

Das Regenerationsfieber machte 15,2% aller Fieberepisoden aus. Als Risikofaktoren für das Regenerationsfieber wurden verschiedene Charakteristika untersucht. Das weibliche Geschlecht, kurze Neutropeniezeiten sowie die Zugehörigkeit zur Niedrigrisikogruppe (Neutropenie ≤ 6 Tage) führten signifikant häufiger zu Regenerationsfieber. Weitere Charakteristika der Regenerationsfiebergruppe waren kurze Fieberepisoden und höhere CRP-Werte am ersten Fiebertag.

Eine kurze Neutropeniezeit, die Zugehörigkeit zur Niedrigrisikogruppe, eine kurze Gesamtfieberdauer, hohe CRP-Werte am ersten Fiebertag und höher normale Thrombozytenwerte am Aufnahmetag waren bei MM-Patienten charakteristisch für das Regenerationsfieber. Bei den AML-Patienten war die kurze Fieberdauer ein Merkmal des späten Fiebers.

In 47,6% der Regenerationsfieber konnte keine Ursache für das Fieber eruiert werden. In der Spät-Gruppe traten in der Gesamtheit aller Patienten und bei den AML-Patienten signifikant mehr klinisch definierte Infektionen auf als in der Früh-Gruppe. Die mikrobiologischen Infektionen sowie das zeitgleiche Auftreten einer mikrobiologisch und klinisch definierten Infektion (MDI und CDI) waren in der Gesamtkohorte und der AML-Subgruppe tendenziell häufiger in der Früh-Gruppe nachweisbar. In der Spät-Gruppe dieser beiden Kohorten traten mehr klinisch definierte Infektionen und Pneumonien auf.

In der Spät-Gruppe waren 9,5% der Fieberepisoden durch mykotische Infektionen bedingt. Tendenziell neigten Patienten mit initialen Thrombozytenwerten unter 75.000/ μ l und erhöhten Blutzuckwerten über 10 mmol/l eher zu Regenerationsfieber.

Zusammenfassend stellt Regenerationsfieber ein klinisch relevantes Ereignis bei Patienten mit AML und MM dar. Die Ursache kann nur in 50% der Fälle identifiziert werden. Pilzinfektionen waren selten. Prospektive Untersuchungen werden in Zukunft versuchen müssen beispielsweise spezifische Risikokonstellationen zu identifizieren.

6. Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut: Krebs in Deutschland 2007/2008 - Häufigkeiten und Trends. Berlin 2012; 8. Ausgabe, Seite 112, 116.
2. Burnett A, Wetzler M, Löwenberg B: Therapeutic Advances in Acute Myeloid Leukemia. *Journal of Clinical Oncology* 2011; 29(5): 487-494.
3. Ferrara F, Schiffer A: Acute myeloid leukaemia in adults. *Lancet* 2013; 381: 484-495.
4. Kyle RK, Rajkumar SV: Treatment of Multiple Myeloma: A Comprehensive Review. *Clinical Lymphoma & Myeloma* 2009; 9(4): 278-288.
5. Ali N, O'Brien J, Blum W: Hyperglycemia in Patients With Acute Myeloid Leukemia Is Associated With Increased Hospital Mortality. *Cancer* 2007; 110(1): 96-102.
6. Bodey GP, Buckley M, Sathe YS: Quantitative relationships between circulating leukocytes and infection in patients with acute leukemia. *Ann Intern Med* 1966; 64: 328-340.
7. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA: Clinical Practice Guideline for the Use of Antimicrobial Agents in Neutropenic Patients with Cancer: 2010 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical Infectious Diseases* 2011; 52(4): e56-e93.
8. Buchheidt D, Boehme A, Cornely OA: Diagnosis and treatment of documented infections in neutropenic patients – recommendations of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2003; 82(Suppl 2): 127-132.
9. Engelhart S: Surveillance for Nosocomial Infections and Fever of Unknown Origin Among Adult Hematology–Oncology Patients. *Infection Control and Hospital Epidemiology* 2002; 23(5): 244-248.

10. Link H: Infektionen bei Neutropenie. *Der Onkologe* 2004; 4(10): 358-375.
11. Nucci M, Spector N, Bueno A: Risk Factors and Attributable Mortality Associated with Superinfections in Neutropenic Patients with Cancer. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 24: 575-579.
12. Park Y, Kim D, Park S: The suggestion of a risk stratification system for febrile neutropenia in patients with hematologic disease. *Leukemia Research* 2010; 34: 294-300.
13. Palumbo A, Bladé J, Boccadoro M: How to Manage Neutropenia in Multiple Myeloma. *Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia* 2012; 12(1): 5-11.
14. Toussaint E, Babel-Ball E, Vekemans M: Causes of fever in cancer patients (prospective study over 477 episodes). *Support Care Cancer* 2006; 14: 763-769.
15. Talbot G, Provencher M, Cassileth P: Persistent Fever After Recovery From Granulocytopenia in Acute Leukemia. *Arch Intern Med* 1988; 148: 129-135.
16. Barton T, Schuster M: The Cause of Fever Following Resolution of Neutropenia in Patients with Acute Leukemia. *Clinical Infectious Diseases* 1996; 22: 1064-1068.
17. Gafter-Gvili A, Fraser A, Paul M: Antibiotic prophylaxis for bacterial infections in afebrile neutropenic patients following chemotherapy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012; 1-258.
18. Yoshida M, Ohno R: Antimicrobial prophylaxis in febrile neutropenia. *Clinical Infectious Diseases* 2004; 39(Suppl 1): 65-67.
19. Classen M: *Innere Medizin*. München, Jena: Urban & Fischer Verlag 2004, 5. Auflage, Seite 734-740, 775-779.
20. Herold G: *Innere Medizin*. Köln: Eigenverlag 2007; Seite 70-73, 78-82.

21. Berger DP, Engelhardt R, Mertelsmann R: Das rote Buch - Hämatologie und internistische Onkologie. Heidelberg, München, Landsberg, Frechen, Hamburg: Verlagsgruppe Hüthig Jehle Rehm GmbH 2010; 4. überarbeitete und erweiterte Auflage, Seite 582-591, 693-702.
22. Goldschmidt H, Cremer FW, Möhler TM, Ho AD: Multiples Myelom, Diagnostik und Therapie. Der Internist 5 2003; 44: 599-618.
23. Durie BGM, Salmon SE: A clinical staging system for multiple myeloma: correlation of measured myeloma cell mass with presenting clinical features, response to treatment, and survival. Cancer 1975; 36: 842-854.
24. Barlogie B, Shaughnessy JD: Treatment of multiple myeloma. Blood 2004; 103(1): 20-32.
25. Alexanian R, Dreicer R: Chemotherapy for multiple myeloma. Cancer 1984; 53: 583-588.
26. van de Donk N, Lokhorst H, Dimopoulos M: Treatment of relapsed and refractory multiple myeloma in the era of novel agents. Cancer Treatment Reviews 2011; 37: 266-283.
27. Ludwig H, Sonneveld P: Disease control in patients with relapsed and/or refractory multiple myeloma: what is the optimal duration of therapy? Leukemia Research 2012; 36(1): 27-34.
28. Palumbo A, Roberto M: Management of older adults with multiple myeloma. Blood Reviews 2013; 27: 133-142.
29. Kumar S, Therneau T, Gertz M: Clinical course of patients with relapsed multiple myeloma. Mayo Clin Proc 2004; 79: 867-874.

30. Child JA, Morgan GJ: High-dose chemotherapy with hematopoietic stem-cell rescue for multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2003; 348(19): 1875-1883.
31. Peest D, Ganser A: Therapie des Multiplen Myeloms. *Der Internist* 12 2007; 48: 1343-1348.
32. Straka C, v. Schilling C, Hentrich M, Waterhouse C: *MANUAL Multiples Myelom: Autologe hämatopoetische Transplantation*. München: Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München 2002, 2. überarbeitete Auflage, Seite 106-115.
33. Ludwig H, Rai K, Blade J: Management of disease-related anemia in patients with multiple myeloma or chronic lymphocytic leukemia: epoetin treatment recommendations. *The hematology journal: the official journal of the European Haematology Association / EHA* 2002; 3: 121-130.
34. Richardson PG, Sonneveld P, Schuster MW: Bortezomib or high-dose dexamethasone for relapsed multiple myeloma. *The New England journal of medicine* 2005; 352: 2487-2498.
35. Sandler DP: Recent studies in leukemia epidemiology. *Current opinion in oncology* 1995; 7: 12-18.
36. Schaich M, Ehninger G: Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämie des Erwachsenen. *Der Onkologe* 10 2006; 12: 1003-1011.
37. Ritter J: Acute myeloid leukemias. *European journal of cancer* 1998; 34: 862-872.
38. Devereux S: Therapy associated leukemia. *Blood reviews* 1991; 5: 138-145.
39. Felix CA: Secondary leukemias induced by topoisomerase-targeted drugs. *Biochemica et biophysica acta* 1998; 1400: 233-255.

40. Leone G, Mele L, Pulsoni Aea: The incidence of secondary leukemias. *Haematologica* 1999; 84: 937-945.
41. Fritsch S, Metzele K, Hiddemann Wea: Diagnose und Therapie der akuten myeloischen Leukämie. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2006; 131: 2401-2406.
42. Fauci AS et al.: *Harrison's Principle of Internal Medicine*. New York: Medical Publishing Division 1998, 14. Auflage, Kapitel 109.
43. Heil G, Ganser A: Diagnostik und Therapie der akuten myeloischen Leukämien. *Der Onkologe* 7 2002; 8: 686-692.
44. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT: Proposed revised criteria for the classification of acute myeloid leukemia. *Annals of internal medicine* 1985; 103: 626-629.
45. McKenna RW: Multifaceted approach to the diagnosis and classification of acute leukemias. *Clinical Chemistry* 2000; 46: 1252-1259.
46. Bennett JM, Catovsky D, Daniel MT: Proposals for the classification of the acute leukaemias. *British journal of haematology* 1976; 33: 451-458.
47. Heilmeier B, Buske C, Spiekermann K, Bohlander S: Diagnostik, Klassifikation und Prognosefaktoren der akuten myeloischen Leukämie. *Medizinische Klinik* 2007; 102(4): 296-308.
48. Hiddemann W, Haferlach T: *MANUAL Leukämien, myelodysplastische und myeloproliferative Syndrome*. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH 2003, 2. Auflage, Seite 22.
49. Second MCSG: Morphologic, immunologic and cytogenetic (MIC) working classification of the acute myeloid leukaemias. *British journal of haematology* 1988; 68(4): 487-494.

50. Creutzig U, Ritter J, Ludwig WD: Klassifikation der AML nach morphologischen, immunologischen und zytogenetischen Kriterien. *Klinische Pädiatrie* 1993; 205(4): 272-280.
51. BCSH, G.H.T.F.: Immunophenotyping in the diagnosis of acute leukaemias. *Journal of clinical pathology* 1994; 47(9): 777-781.
52. Burnett AK, Eden OB: The treatment of acute leukemia. *Lancet* 1997; 349: 270-275.
53. Cheson BD, Bennett JM, Kopecky KJ: Revised recommendations of the International Working Group for Diagnosis, Standardization of Response Criteria, Treatment Outcomes, and Reporting Standards for Therapeutic Trials in Acute Myeloid Leukemia. *J Clin Oncol* 2003; 21: 4642-4649.
54. Löwenberg B, Downing JR, Burnett A: Acute myeloid leukemia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1051-1062.
55. Stone RM, Mayer RJ: Treatment of the newly diagnosed adult with de novo acute myeloid leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am* 1993; 7: 47-64.
56. Kimby E, Nygren P, Glimelius B: A systemic overview of chemotherapy effects in acute myeloid leukemia. *Acta Oncol* 2001; 40: 231-252.
57. Mayer RJ, Davis RB, Schiffer CA: Intensive postremission chemotherapy in adults with acute myeloid leukemia. Cancer and Leukemia Group B. *N Engl J Med* 1994; 331: 896-903.
58. Robert Koch-Institut: Definitionen nosokomialer Infektionen (CDC-Definitionen). Berlin 2011, 7. Auflage, Seite 61-65.
59. Rondinelli P, Ribeiro K, de Camargo B: A Proposed Score for Predicting Severe Infection Complications in Children With Chemotherapy-induced Febrile Neutropenia. *J Pediatr Hematol Oncol* 2006; 28(10): 665-670.

60. Lyman G, Lyman C, Agboola O: Risk models for predicting chemotherapy-induced neutropenia. *The Oncologist* 2005; 10: 427-437.
61. Wolff D, Crawford J, Dale D: Risk of neutropenic complications based on a prospective nationwide registry of cancer patients initiating systemic chemotherapy. *J Support Oncol* 2005; 3(Suppl 1): 56-57.
62. Body JJ, Richard V, Pector JC: Septicemias in Cancer Patients during Parenteral Nutrition: Contributing Factors and Detection by Weekly Blood Cultures. *Clinical Nutrition* 1989; 8: 191-195.
63. Iestra J, Fibbe W: Parenteral nutrition following intensive cytotoxic therapy: an exploratory study on the need for parenteral nutrition after various treatment approaches for haematological malignancies. *Bone Marrow Transplant* 1999; 23: 933.
64. Çetin T, Arpacı F, Dere Y: Total Parenteral Nutrition Delays Platelet Engraftment in Patients Who Undergo Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Nutrition* 2002; 18: 599-603.
65. Capo G, Waltzman R: Managing hematological toxicities. *J Support Oncol* 2004; 2: 65-79.
66. Clark O, Lyman G, Castro AA: Colony stimulating factors for chemotherapy induced febrile neutropenia (Review). 2009 Cochrane Gynaecological Cancer Group.
67. Ogawara D, Fukuda M, Ueno S: Drug fever after cancer chemotherapy is most commonly observed on posttreatment days 3 and 4. *Support Care Cancer* 2016; 24: 615-619.
68. Francesco M: Infectious complications in neutropenic cancer patients. *Intern Emerg Med* 2010; 5(Suppl 1): 21-25.

69. Neumann S, Krause S, Maschmeyer G: Primary prophylaxis of bacterial infections and *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in patients with hematological malignancies and solid tumors; Guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Oncology (DGHO). *Ann Hematol* 2013; 92: 433-442.
70. Dubois R, Pinto L, Bernal M: Benefits of GM-CSF Versus Placebo or G-CSF in Reducing Chemotherapy-Induced Complications: A Systematic Review of the Literature. *Supportive Cancer Therapy* 2004; 2(1): 34-41.
71. Velasco R: Review of granulocyte colony-stimulating factors in the treatment of established febrile neutropenia. *Journal of Oncology Pharmacy Practice* 2010; 17(3): 225-232.
72. Mayordomo J, Rivera F, Diaz-Puente M: Improving treatment of chemotherapy-induced neutropenic fever by administration of colony-stimulating factors. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87: 803-808.
73. Özkaynak M, Krailo M: Randomized Comparison of Antibiotics With and Without Granulocyte Colony-Stimulating Factor in Children With Chemotherapy-Induced Febrile Neutropenia: A Report From the Children's Oncology Group. *Pediatr Blood Cancer* 2005; 45: 274-280.
74. Nesher L, Rolston K: The current spectrum of infection in cancer patients with chemotherapy related neutropenia. *Infection* 2014; 42(1): 5-13.
75. Nam E, Song KH, Kim NH: Differences in characteristics between first and breakthrough neutropenic fever after chemotherapy in patients with hematologic disease. *International Journal of Infectious Diseases* 2016; 44: 4-7.
76. Maschmeyer G, Donnelly J: How to manage lung infiltrates in adults suffering from haematological malignancies outside allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *British journal of haematology* 2016; 173: 179-189.

77. Maschmeyer G, Carratalà J, Buchheidt D: Diagnosis and antimicrobial therapy of lung infiltrates in febrile neutropenic patients (allogeneic SCT excluded): updated guidelines of the Infectious Diseases Working Party (AGIHO) of the German Society of Hematology and Medical Oncology (DGHO). *Annals of Oncology* 2015; 26: 21-33.
78. Klastersky J, Ameye L, Maertens J: Bacteraemia in febrile neutropenic cancer patients. *Int J Antimicrob Agent* 2007; 30(Suppl 1): 51-59.
79. Bucaneve G, Micozzi A: Levofloxacin to prevent bacterial infection in patients with cancer and neutropenia. *N Engl J Med* 2005; 353: 977-987.
80. Vettenranta K, Hovi V, Mäkiperna, Jalanko H, Saarinen-Pihkala UM: Neutrophil regeneration precedes healing of tissue destruction, as indicated by serum C-reactive protein, in children with cancer recovering from neutropenic fever. *Acta Paediatr* 2002; 91: 915-919.
81. Pizzo P: Fever in immunocompromised patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 893-900.
82. Crawford J, Dale D, Lyman G: Chemotherapy-induced Neutropenia: Risks, Consequences, and New Directions for Its Management. *Cancer* 2004; 100(2): 228-237.
83. Wu C, Wu J, Chen C: Does procalcitonin, C-reactive protein, or interleukin-6 test have a role in the diagnosis of severe infection in patients with febrile neutropenia? A systematic review and meta-analysis. *Support Care Cancer* 2015; 23: 2863-2872.
84. Biswal S, Godnaik C: Incidence and management of infections in patients with acute leukemia following chemotherapy in general wards. *Ecancermedicallscience* 2013; 7: 310.
85. Oude Nijhuis C, Daenen S, Vellenga E: Fever and neutropenia in cancer patients: the diagnostic role of cytokines in risk assessment strategies. *Critical Reviews in Oncology/Hematology* 2002; 44: 163-174.

86. Massaro K, Costa S, Leone C: Procalcitonin (PCT) and C-reactive Protein (CRP) as severe systemic infection markers in febrile neutropenic adults. *BMC Infectious Diseases* 2007; 7: 137.
87. Chan S, Chadwick J, Young DL, Holmes E, Gotlib J: Intensive serial biomarker profiling for the prediction of neutropenic fever in patients with hematologic malignancies undergoing chemotherapy: a pilot study. *Hematology Reports* 2014; 6: 27-31.
88. Juliusson G, Lenkei R, Tjønnfjord G: Neutropenic fever following cladribine therapy for symptomatic hairy-cell leukemia: Predictive factors and effects of granulocyte-macrophage colony-stimulating factor. *Annals of Oncology* 1995; 6: 371-375.
89. Doganis D, Asmar B, Yankelevich M: Predictive Factors for Blood Stream Infections in Children with Cancer. *Pediatr Hematol Oncol* 2013; 30(5): 403-415.
90. Weiser M, Cabanillas M, Konopleva M: Relation between the Duration of Remission and Hyperglycemia during Induction Chemotherapy for Acute Lymphocytic Leukemia with a Hyperfractionated Cyclophosphamide, Vincristine, Doxorubicin, and Dexamethasone/Methotrexate-Cytarabine Regimen. *Cancer* 2004; 100: 1179-1185.
91. Lyman G, Kuderer N, Crawford J: Predicting Individual Risk of Neutropenic Complications in Patients Receiving Cancer Chemotherapy. *Cancer* 2011; 117: 1917-1927.
92. Klastersky J, Paesmans M, Rubenstein E: The Multinational Association for Supportive Care in cancer risk index: a multinational scoring system for identifying low risk febrile neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol* 2000; 18: 3038-3051.
93. Gençer S, Salepci T, Özer S: Evaluation of infectious etiology and prognostic risk factors of febrile episodes in neutropenic cancer patients. *Journal of Infection* 2003; 47: 65-72.

94. Reich G, Mapara M, Reichardt P: Infections post transplant / Infectious complications after high-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation: comparison between patients with lymphoma or multiple myeloma and patients with solid tumors. Bone Marrow Transplant 2001; 27: 525-529.

7. Anhang

7.1 Abkürzungsverzeichnis

°C	Grad Celsius
Abb.	Abbildung
ALL	akute lymphatische Leukämie
AML	akute myeloische Leukämie
Ara-C	Cytarabin
ASZT	autologe Stammzelltransplantation
BAL	bronchoalveoläre Lavage
bds.	beidseits
BZ	Blutzucker
bzw.	beziehungsweise
Ca	Kalzium
CDI	klinisch definierte Infektion
CR	komplette Remission
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d	Tag
d. h.	das heißt
dl	Deziliter
E. coli	Escherichia coli
EPO	Erythropoetin
etc.	et cetera
FUO	fever of unknown origin
G-CSF	Granulocyte Colony Stimulating Factor
g	Gramm
h	Stunde
Hb	Hämoglobin
IEV	Ifosfamid, Etoposid, Epirubicin
Ig	Immunglobulin
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht

kg	Kilogramm
KI 95%	Konfidenzintervall 95%
knS	koagulase-negative Staphylokokken
l	Liter
m	männlich
MDI	mikrobiologisch definierte Infektion
MDS	myelodysplastisches Syndrom
MF	Mittelfeld
mg	Milligramm
MM	Multiples Myelom
mmol	Millimol
MP	Melphalan/Prednisolon
n	Anzahl
OF	Oberfeld
OR	Odds Ratio
PCP	Pneumocystis jirovecii (carinii) Pneumonie
p.o.	per os (peroral)
POX	Peroxidase
sp.	Species
Staph.	Staphylococcus
Syn.	Synonym
Tab.	Tabelle
TPN	totale parenterale Ernährung
u. a.	unter anderem
UF	Unterfeld
v. a.	vor allem
V. a.	Verdacht auf
vs.	versus
VAD	Vincristin, Doxorubicin, Dexamethason
w	weiblich
µg	Mikrogramm
µl	Mikroliter
z. B.	zum Beispiel
ZVK	zentraler Venenkatheter

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung des Multiplen Myeloms nach Durie und Salmon.....	8
Tabelle 2: Charakteristika der Patienten in beiden Erkrankungsgruppen	13
Tabelle 3: Datenerhebung anhand schriftlicher und digitaler Dokumente	17
Tabelle 4: Charakteristika der Fieberepisoden der AML-Gruppe.....	19
Tabelle 5: Charakteristika der Fieberepisoden der MM-Gruppe	20
Tabelle 6: Ätiologie der 106 kulturell nachgewiesenen Septikämien	25
Tabelle 7: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers.....	27
Tabelle 8: Multivariate Analyse der signifikanten Risikofaktoren	29
Tabelle 9: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber	29
Tabelle 10: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers der AML-Patienten.....	37
Tabelle 11: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber der AML-Patienten.....	39
Tabelle 12: qualitative Risikofaktoren und Merkmale des Regenerationsfiebers der MM-Patienten.....	45
Tabelle 13: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für Regenerationsfieber der MM-Patienten.....	47
Tabelle 14: Charakteristika der Patienten mit Regenerationsfieber	54
Tabelle 15: Fieberursachen in der Spät-Gruppe bei den AML- und MM-Patienten.....	57
Tabelle 16: qualitative Risikofaktoren und Merkmale für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe	59
Tabelle 17: quantitative Risikofaktoren und Charakteristika für mykotische Infektionen in der Spät-Gruppe	61

7.3 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Verteilung der Fieberursachen innerhalb der 277 Fieberepisoden	21
Abbildung 2: Verteilung der Fieberursachen in den Therapiegruppen aller febrilen Episoden	22
Abbildung 3: Verteilung der Infektionen in den 174 infektiös bedingten Fieberepisoden	23
Abbildung 4: Verteilung der 210 Infektionsarten innerhalb der 174 infektiös bedingten Fieberepisoden	24
Abbildung 5: Verteilung der beiden Fieberentitäten in den Therapiegruppen.....	31
Abbildung 6: Verteilung der Fiebertypen in den Risikogruppen	33
Abbildung 7: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 210 Infektionen in beiden Fiebergruppen.....	34
Abbildung 8: Verteilung der Fieberentitäten in den Therapiegruppen	40
Abbildung 9: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 128 Infektionen der AML-Patienten in beiden Fiebergruppen.....	42
Abbildung 10: Verteilung der Risikogruppen in den Fiebertypen bei MM-Patienten.....	49
Abbildung 11: Häufigkeiten der Infektionsarten unter den 82 Infektionen der MM-Patienten in beiden Fiebergruppen	51
Abbildung 12: Verteilung der Ursachen für spätes Fieber in den Therapiegruppen.....	58

7.4 Selbständigkeitserklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Promotion selbständig und ohne die Hilfe Dritter verfasst habe. Die benutzten Hilfsmittel sind als solche kenntlich gemacht und vollständig angegeben.

Die vorliegende Promotion wurde bisher in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

7.5 Thesen

1. Patienten mit AML und MM haben ein hohes Risiko für Infektionen, welches durch die zytotoxische Chemotherapie deutlich erhöht wird. Die Wirkung der Zytostatika hat eine Panzytopenie mit erhöhter Infektanfälligkeit gegenüber bakteriellen und viralen Erregern sowie humanpathogenen Pilzen zur Folge. Fieber, definiert als eine Körpertemperatur $\geq 38^{\circ}\text{C}$, ist dann oftmals der einzige Hinweis auf eine Infektion.
2. Im klinischen Alltag ist der Wiederanstieg der Leukozytenzahl zum Zeitpunkt der hämatologischen Regeneration bei bis dahin anhaltendem Fieber mit einer Besserung der infektiösen Komplikationen verbunden. Selten jedoch tritt Fieber erst zum Ende der Neutropenie mit beginnender Regeneration auf. Dieses Phänomen ist bisher wenig untersucht.
3. In den letzten Jahrzehnten hat sich der prophylaktische Einsatz von Antiinfektiva nach der Applikation von Zytostatika etabliert. Die Inzidenz der Infektionen sowie die Anzahl der Fiebertage konnte dadurch deutlich reduziert werden.
4. Das Ziel dieser Studie war es mögliche Risikofaktoren und Charakteristika sowie die Ätiologien des Regenerationsfiebers im Vergleich zum neutropenen Fieber zu untersuchen. Diese Faktoren wurden auch in den Erkrankungsentitäten akute myeloische Leukämie und Multiples Myelom getrennt betrachtet. Ein weiteres Ziel war es Risikofaktoren für mykotische Infektionen als Ursache für das Regenerationsfieber zu eruieren.
5. Mögliche Einflussfaktoren umfassen das weibliche Geschlecht, welches in der Gesamtheit der Fieberepisoden einen Risikofaktor für Regenerationsfieber darstellt. Bei den MM-Patienten sind Frauen tendenziell häufiger von spätem Fieber betroffen, während bei den AML-Patienten kein Unterschied in der Verteilung der Fiebertypen nachweisbar ist.
6. Kurze Neutropeniezeiten und die Zugehörigkeit zur Niedrigrisikogruppe für Infektionen sowie kurze Fieberepisoden sind charakteristisch für spätes Fieber in der Gesamtheit der Fieberepisoden sowie bei den MM-Patienten. Bei den AML-Patienten zeigen sich keine Unterschiede in der Verteilung der Fiebertypen.

7. Die CRP-Werte liegen am ersten Fiebertag in der Spät-Gruppe deutlich höher als in der Früh-Gruppe. Die initialen Thrombozyten sind im Normbereich in der Spät-Gruppe höher als in der Früh-Gruppe bei den MM-Patienten.
8. Den Regenerationsfiebern liegt häufiger eine klinisch definierte Infektion in Form einer Pneumonie zugrunde als den frühen Fiebern in der Gesamtheit der Patienten und bei den AML-Patienten. Die mikrobiologischen sowie kombiniert mikrobiologisch und klinisch definierten Infektionen sind häufiger Fieberursache in der Früh-Gruppe in der Gesamtheit der Patienten und bei den AML-Patienten.
9. Mykotisch bedingte Infektionen als Ursache für das Regenerationsfieber sind mit 9,5% selten. Risikofaktoren für pilzbedingte Infektionen sind nicht nachweisbar, wobei ein erhöhter Blutzuckerwert über 10 mmol/l sowie initiale Thrombozytenwerte unter 75.000/ μ l tendenziell häufiger bei diesen Infekten sich nachweisen lassen.
10. Das Regenerationsfieber ist ein klinisch relevantes Ereignis bei Patienten mit AML und MM, wobei in der Hälfte der Fälle kein Fokus nachweisbar ist. Prospektive Untersuchungen sind nötig um beispielsweise Chemotherapieregime spezifische Risikokonstellationen zu identifizieren.

8. Danksagung

Danken möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Christian Junghanß für die Möglichkeit, in der Abteilung für Hämatologie, Onkologie und Palliativmedizin zu promovieren.

Vielen Dank an Herrn Dr. med. Malte Leithäuser für die zuverlässige Betreuung der Arbeit sowie die guten Ratschläge und Geduld.

Frau Dipl.-Math. Doreen Diedrich möchte ich für die Beratung in statistischen Fragen danken sowie für das Aufzeigen der Restriktionen der statistischen Auswertung.

Mein besonderer Dank an dieser Stelle gilt meinem Ehemann Mattes Lüth, der mich in allen Lebenslagen bedingungslos unterstützt und motiviert hat. Insbesondere danke ich ihm, dass er mir in der Elternzeit für die Bearbeitung der Promotion den Rücken freigehalten hat.

Meiner Schwiegermutter Gerlinde Lüth möchte ich danken für die umfangreiche Unterstützung bei der Kinderbetreuung meiner beiden kleinen Töchter während dieser Zeit.

Vielen Dank an meine Eltern Dagmar und Hartmut Schersching für die Unterstützung und Motivierung im Studium sowie bei der Erarbeitung meiner Promotion. Danken möchte ich auch für das Korrekturlesen dieser Arbeit.